

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EFFECTO DE UN TRATAMIENTO INTENSIVO CON INSULINA
SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES
CON HIPERGLUCEMIA QUE INGRESAN CON UN
SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis David Vivas Balcones

Directores:

**Carlos Macaya Miguel
Antonio Fernández Ortiz**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7738-3

© Luis David Vivas Balcones, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EFFECTO DE UN TRATAMIENTO INTENSIVO CON INSULINA
SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES
CON HIPERGLUCEMIA QUE INGRESAN CON UN
SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

TESIS DOCTORAL

Luis David Vivas Balcones

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Macaya Miguel

Antonio Fernández Ortiz

Madrid, 2010

A mi madre

Agradecimientos

“Soy el amo de mi destino, soy el capitán de mi alma”

Nelson Mandela

A través de estas breves líneas quiero expresar mi más profunda gratitud hacia aquellas personas que durante este largo y duro camino me han ayudado, apoyado y animado a seguir adelante, inculcándome que si el éxito depende del talento de una persona, no es sino porque el talento es la conjunción de confianza, valor y sacrificio.

En primer lugar, agradecer a mi familia su incondicional apoyo e inmensurable amor. A mi madre, que en lo bueno y en lo malo siempre ha sabido estar a mi lado y que ha sacrificado parte de su vida por el bien de la mía. A mi padre (q. e. p. d.), con quien no puedo compartir estos momentos y de quien aprendí lo dura que a veces es esta profesión. Al resto de mi familia y a todos mis amigos, por su paciencia y su entendimiento durante todo el tiempo que no he podido compartir con ellos en pro de la dedicación a mi profesión.

Al Dr. Carlos Macaya y al Dr. Antonio Fernández Ortiz, mis directores de Tesis, por haberme dado la oportunidad de hacer este trabajo, haberme guiado durante este largo camino y haber confiado en mí para realizar este proyecto.

Al Dr. Juan Carlos García-Rubira, a los residentes y médicos adjuntos del Servicio de Cardiología, al Servicio de Endocrinología, a la Unidad de Apoyo a la Investigación y a la Enfermería de la Unidad Coronaria del Hospital Clínico San Carlos, por la ayuda y dedicación desinteresada que han mostrado para hacer realidad este trabajo.

A Esther Bernardo, por las numerosas horas que ha empleado en ayudarme y por la eterna paciencia que ha demostrado para soportarme durante el tiempo que ha durado la realización de esta investigación.

Por último, me gustaría agradecer a todos los enfermos que voluntariamente han accedido a participar en este trabajo, porque ellos son los auténticos protagonistas de nuestra profesión, y sin ellos no habría sido posible este estudio.

Lista de abreviaturas

ACTP = Angioplastica coronaria transluminal percutánea

ADP = Adenosina difosfato

CK = Creatinkinasa

DM = Diabetes mellitus

ECG = Electrocardiograma

GP = Glucoproteína

HbA1c = Hemoglobina glucosilada

IRP = Índice de reactividad plaquetaria

LTA = “Light transmission aggregometry”

PPP = Plasma pobre en plaquetas

PRP = Plasma rico en plaquetas

SCA = Síndrome coronario agudo

TRAP = “Thrombin receptor-activated peptide”

TXA₂ = Tromboxano A₂

UCIC = Unidad de cuidados intensivos cardiológicos

VASP = “Vasodilator-stimulated phosphoprotein”

INDICE

1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA	8
1.1. ASPECTO ACTUAL DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	8
1.1.1. ATHEROSCLEROSIS.....	9
1.1.2. PLAQUETAS Y ATHEROTROMBOSIS.....	12
1.1.3. EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO	17
1.2. DIABETES MELLITUS.....	27
1.2.1. CLASIFICACIÓN.....	28
1.2.2. DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES	29
1.2.3. TRATAMIENTO	31
1.3. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y DIABETES MELLITUS	34
1.3.1. HIPERGLUCEMIA Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO.....	35
1.3.2. TERAPIA INTENSIVA CON INSULINA.....	40
2. HIPÓTESIS.....	44
3. OBJETIVOS	44
3.1. OBJETIVO PRIMARIO.....	44
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	44
4. MATERIAL Y METODOS.....	46
4.1 DISEÑO Y REGISTRO DEL ESTUDIO	46
4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	46
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	47
4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	48
4.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA	48
4.4. RECOGIDA DE MUESTRAS.....	49
4.4.1. AGREGACIÓN PLAQUETARIA.....	50
4.4.2. ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR PLAQUETARIO P2Y12	50
4.4.3. EXPRESIÓN DE P-SELECTINAS Y ACTIVACIÓN DE GP IIb/IIIa.....	52
4.4.4. NIVELES DE GLUCEMIA E INSULINA.....	53
4.5. SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	54
4.6. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	55
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
5. RESULTADOS	57
5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES.....	57

5.2 MANEJO HOSPITALARIO.....	60
5.3 EVENTOS CLÍNICOS.....	62
5.4 ANÁLISIS FUNCIÓN PLAQUETARIA.....	63
5.4.1. FUNCIÓN PLAQUETARIA A LAS 24H DE LA ALEATORIZACIÓN.....	63
5.4.2. FUNCIÓN PLAQUETARIA AL ALTA HOSPITALARIA.....	64
5.4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES NO TRATADOS CON INHIBIDORES GPIIB/IIIA.....	67
5.4.4. SUBGRUPO DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS Y CON UN MAL CONTROL DIABÉTICO PREVIO.....	69
5.4.5. FUNCIÓN PLAQUETARIA Y NIVELES DE GLUCEMIA E INSULINA.....	74
6. DISCUSIÓN.....	76
7. LIMITACIONES.....	85
8. CONCLUSIONES.....	86
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
10. ANEXOS.....	107
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	107
ANEXO 2: PAUTA INTENSIVA.....	108
ANEXO 3: PAUTA CONVENCIONAL.....	110

1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

1.1. ASPECTO ACTUAL DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, siendo responsables en España del 32,2% de las muertes en el año 2007¹. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020 señalan que estas enfermedades representarán la principal causa de mortalidad a nivel mundial². Al impacto sanitario de estas patologías se suma una indudable repercusión socioeconómica, con un aumento del coste económico debido al envejecimiento progresivo de la población y a una mayor supervivencia de los pacientes con eventos isquémicos agudos (por una disminución de la mortalidad y un aumento de la morbilidad). De entre todas las enfermedades cardiovasculares la cardiopatía isquémica es, con diferencia, la principal causa de morbimortalidad en la población. La OMS en su última actualización del año 2008 cifra en 7,2 millones las muertes anuales por cardiopatía isquémica a nivel mundial, seguida de la enfermedad cerebrovascular (5,7 millones), con el consiguiente gasto sanitario que conlleva³. Por tanto, es necesario un conocimiento exhaustivo de los mecanismos que producen esta enfermedad para un diagnóstico precoz, un tratamiento eficaz y unas medidas preventivas adecuadas.

1.1.1. ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis, principal sustrato fisiopatológico de las enfermedades cardiovasculares, se puede definir como un proceso inflamatorio crónico difuso con episodios agudos de trombosis intravascular, que progresa a lo largo de la vida y que, tras una etapa silente de duración variable, se manifiesta clínicamente de manera diversa (síndrome coronario agudo, ictus isquémico, etc.)⁴. El desarrollo de este proceso tiene lugar fundamentalmente en la capa íntima arterial, donde se forma la lesión aterosclerótica o placa de ateroma. Desde el punto de vista anatomopatológico, la placa de ateroma está formada por diferentes tipos celulares, tejido conectivo, lípidos y detritus⁵. La proporción de cada uno de estos elementos dependerá de la fase evolutiva en la que se encuentre la lesión aterosclerótica (figura 1).

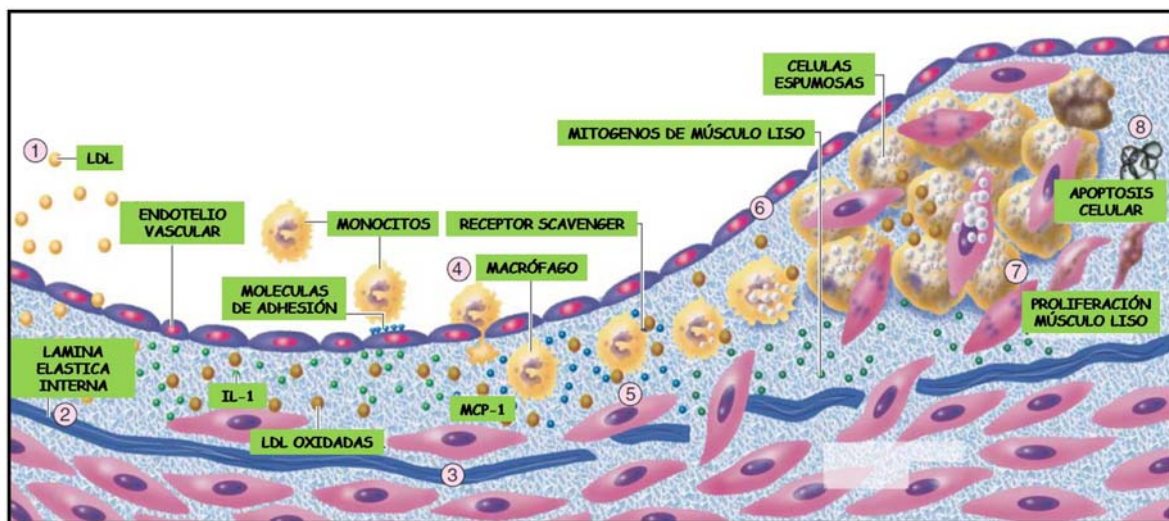


Figura 1. Resumen con las diferentes fases evolutivas del proceso de aterosclerosis (modificado de Braunwald y cols.⁶).

La lesión aterosclerótica es un proceso que se observa ya en las primeras etapas de la vida y que tiene su precursor en la llamada “estría grasa”. La formación de estas primeras lesiones parece deberse a una acumulación localizada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en ciertas regiones de la capa íntima arterial, proceso que se ve favorecido por los diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, etc.)⁷. Las LDL, una vez dentro del espacio extracelular de la íntima y a salvo de los antioxidantes del plasma, sufren una serie de modificaciones oxidativas, activando a las células endoteliales^{8, 9}. La liberación de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento a este nivel favorece la migración de las células mononucleares hacia la íntima, transformándose en macrófagos. La captación por estas células de las partículas de LDL oxidadas a través de una endocitosis mediada por receptores da a los macrófagos un aspecto “espumoso” al microscopio, motivo por el que se han venido a llamar células espumosas¹⁰. La acumulación de células espumosas y linfocitos T que han migrado a la íntima vascular, junto con las partículas de LDL oxidadas son los componentes fundamentales de la estría grasa. Esta lesión no causa síntomas, y puede desaparecer o evolucionar a una placa de ateroma⁷.

Mientras que la característica principal de la estría grasa es el depósito de macrófagos cargados de lípidos, las células del músculo liso sintetizan la mayor parte del tejido fibroso de la matriz extracelular¹¹. Las citocinas proinflamatorias producidas por el endotelio y los leucocitos favorecen la migración de las células de músculo liso desde la túnica muscular del vaso hacia la íntima, así como estimulan la producción de colágeno por parte de las mismas¹². En conjunto, estas alteraciones en las células del músculo liso, inducidas por mediadores locales, aceleran la transformación de la estría grasa en una lesión fibrosa y estable, con tejido conjuntivo que rodea residuos celulares

y lipídicos. La evolución puede dar lugar a un lento crecimiento de estas lesiones, disminuyendo el calibre del vaso en el que se localiza y produciendo (si se alcanza un punto “crítico”) isquemia tisular.

Los macrófagos captadores de LDL modificadas liberan citocinas proinflamatorias, proteasas y radicales libres desencadenantes de los sucesivos acontecimientos celulares que complican la lesión. Así, sustancias como la interleucina 1 (IL-1) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inducen la producción local del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento de fibroblastos que contribuyen a la complicación de la placa, promoviendo la apoptosis de las células musculares lisas e inhibiendo su proliferación^{13, 14}. Esta actividad proinflamatoria también estimula la actividad enzimática de la familia de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que produce una degradación de la matriz vascular, así como una mayor migración de células musculares lisas hacia la íntima¹⁵. Las MMPs, a su vez, se encuentran reguladas por las citocinas proinflamatorias, aumentando la expresión de los genes que codifican para estas enzimas¹⁶. Todos estos factores favorecen la vulnerabilidad de la placa de ateroma, que se convierte en una lesión mucho más inestable. La erosión o fisura de este tipo de placas es mucho más probable, con la consiguiente formación de un trombo que puede ocluir parcial o totalmente el vaso en el que se encuentra la lesión.

Por tanto, durante la evolución de la placa de ateroma se establece un complejo equilibrio entre la entrada y salida de LDL y leucocitos, la proliferación y muerte celular, la producción y remodelado de la matriz extracelular o la calcificación y neovascularización de la lesión, que determinarán la estabilidad de la lesión.

1.1.2. PLAQUETAS Y ATEROTROMBOSIS

Estructura de la plaqueta

Las plaquetas (trombocitos) son elementos formes de la sangre de 1-4 μm de diámetro, que tienen su origen en el tejido hematopoyético de la médula ósea por fragmentación del citoplasma de unas células precursoras llamadas megacariocitos. El recuento plaquetario normal en un individuo oscila entre 150000 y 300000 por microlitro y su vida media en el torrente sanguíneo es de 8-12 días, hasta que son eliminadas por el sistema mononuclear-fagocítico, fundamentalmente en el bazo¹⁷.

Histológicamente las plaquetas presentan algunas peculiaridades: aunque carecen de núcleo, estudios recientes acerca de la genómica y proteómica plaquetaria han demostrado que contienen ácido ribonucleico mensajero (ARNm) derivado de megacariocitos, restos de organelas y gran cantidad de calcio para sintetizar proteínas, así como mitocondrias y las enzimas necesarias para sintetizar adenosina difosfato y trifosfato (ADP y ATP)¹⁸⁻²⁰. En su citoplasma se pueden objetivar filamentos de actina y miosina (que le otorgan propiedades contráctiles), peroxisomas, lisosomas y gran cantidad de gránulos. Los gránulos densos contienen ADP, ATP, serotonina y calcio; los gránulos α (los más numerosos) contienen sustancias vasoactivas (PDGF, fibrinógeno, proteínas de adhesión, factores de coagulación V y VIII)²¹. Su membrana también presenta elementos importantes para el proceso de hemostasia y de formación del trombo: está formada por gran cantidad de receptores de glucoproteínas (GP) que son reconocidos por las zonas dañadas de la pared vascular, además de fosfolípidos capaces de activar múltiples fases del proceso de coagulación. La mayoría de estas estructuras han sido y son objeto de estudio como dianas terapéuticas antitrombóticas^{22, 23}.

Papel de la plaqueta en el desarrollo de la placa de ateroma

Las plaquetas no solo están implicadas en procesos trombóticos, sino que son elementos importantes en el desarrollo de la placa de ateroma. Así, son capaces de liberar mediadores inflamatorios prealmacenados en sus gránulos α mediante un proceso de exocitosis desencadenado por el aumento de calcio intracelular²⁴. La activación plaquetaria lleva a la síntesis de otros mediadores, como el factor tisular, la IL-1 β ó CD 40L²⁵. Este último es almacenado en el citoplasma de las plaquetas quiescentes, y se expresa rápidamente tras su activación. Su segmentación genera una fracción soluble cuya unión al receptor CD 40 de las células endoteliales aumenta aún más la respuesta inflamatoria en la pared vascular²⁶. La liberación de P-selectina y su unión al receptor monocitario GP ligando-1 de P-selectina (PSGL-1, del inglés “*P-selectin glycoprotein ligand-1*”) promueven la adhesión del monocito al endotelio²⁷. El factor plaquetario 4 (FP 4) y otras quimiocinas liberadas por las plaquetas también promueven la activación leucocitaria²⁸. Por último, las plaquetas son capaces de secretar MMPs (2 y 9), contribuyendo a complicar la placa de ateroma²⁵.

Adhesión plaquetaria

Como consecuencia de la lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado desnudas (figura 2). En pocos segundos su forma discoide se vuelve esférica y emiten pseudópodos, logrando así una máxima superficie de adherencia. El contacto de las plaquetas con el endotelio se realiza gracias al receptor GP Ib/V/IX: el Factor de Von Willebrand (vWF), presente en el plasma y en el subendotelio, es el principal ligando de GP Ib²⁹. Además, la plaqueta posee receptores para el colágeno del subendotelio (GP Ia y GP VI), lo que contribuye a la interacción de las plaquetas con la pared vascular³⁰. Una vez que las plaquetas se activan por el contacto con el subendotelio, el complejo GP IIb/IIIa contribuye a su deposición, con lo que se extienden al máximo sobre la pared vascular lesionada. El vWF y la fibronectina también intervienen en la interacción de la GP IIb/IIIa con el subendotelio³¹.

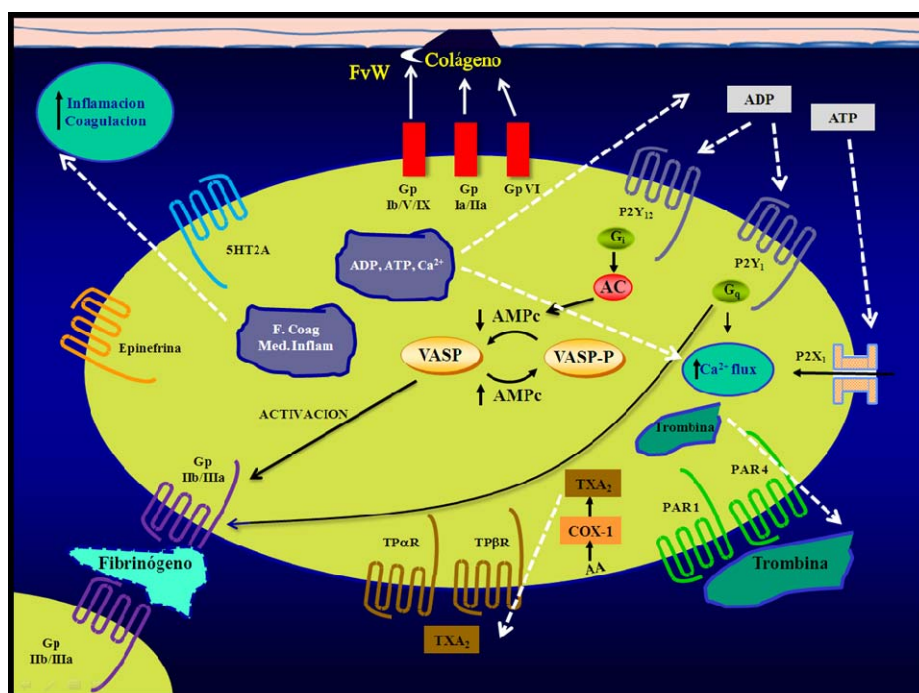


Figura 2. Mecanismo de adhesión y agregación plaquetaria. Se pueden observar todos los receptores que participan en la activación de la plaqueta.

Agregación plaquetaria

La unión de las plaquetas entre sí y sobre las ya fijadas al subendotelio determina la formación de agregados plaquetarios (figura 2)²³. Para ello se requiere la integridad de las GP del grupo IIb/IIIa, que se enlazan con el fibrinógeno en presencia de calcio extracelular, lo que da origen a puentes interplaquetarios³². Una serie de mediadores van a favorecer este proceso, siendo los más importantes: ADP, trombina, epinefrina y tromboxano A₂ (TXA₂). Desde el momento en que se produce el contacto de las plaquetas con la superficie del subendotelio se inicia su contracción dependiente de calcio, lo que implica el paso de calcio del sistema tubular denso al citoplasma. El incremento de calcio necesario para la contracción celular se realiza por la liberación de ADP de los gránulos densos, por la síntesis de TXA₂ y por la trombina que se forma por la cascada de la coagulación³³. La trombina induce asimismo la agregación a través de los mecanismos de liberación de ADP y de síntesis de TXA₂³⁴. El proceso de contracción de las plaquetas promueve la secreción de otros componentes intraplaquetarios. De los gránulos densos se liberan ADP, ATP y serotonina; de los gránulos α , FP 4 y betatromboglobulina capaz de inducir la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular, junto a otras proteínas que intervienen en el proceso de coagulación plasmática³⁵.

El TXA₂ es el vasoconstrictor más potente conocido, y se forma a partir de la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana. La enzima ciclooxigenasa (COX) transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, a partir de los cuales se forma TXA₂ mediante la enzima tromboxanosintetasa. El ácido acetilsalicílico o aspirina ejerce su acción antiagregante mediante la inhibición de la

COX³⁶. El ADP es liberado por las plaquetas activadas y ejerce su acción principalmente a través del receptor P2Y₁₂. Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor y elinogrel ejercen su acción antiagregante mediante la inhibición de este receptor²³. La vía final común del proceso de adhesión y agregación plaquetaria es la activación de la GP IIb/IIIa: existen inhibidores de dicha proteína que ejercen su acción antiagregante por vía intravenosa (abciximab, tirofiban y eptifibatide). Por último, la acción de la trombina en las plaquetas es mediada a través de la proteína G por receptores activadores de proteasa (PAR, del inglés “*protease-activated receptors*”). Actualmente, se están desarrollando nuevos fármacos para inhibir estos receptores³⁷.

1.1.3. EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno y la eliminación inadecuada de productos de desecho del metabolismo celular, que se debe casi siempre a una disminución del flujo sanguíneo arterial. En el caso del corazón, esta disminución del flujo se produce a nivel de las arterias coronarias. Las manifestaciones clínicas y las consecuencias anatomopatológicas de la isquemia coronaria se denominan cardiopatía isquémica.

Las investigaciones epidemiológicas sobre la cardiopatía isquémica han puesto de manifiesto que estos pacientes presentan, con mayor frecuencia que en la población general, una serie de factores de riesgo³⁸. Su presencia aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad. Así, el tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia se consideran los factores de riesgo modificables más importantes. La edad, el sexo masculino y los antecedentes familiares se consideran los principales factores de riesgo no modificables. Otros factores de riesgo como la obesidad, sedentarismo, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), un aumento del fibrinógeno en sangre, la hiperhomocisteinemia o elevados niveles de proteína C reactiva también aumentan la probabilidad de padecer enfermedad coronaria^{39, 40}.

Las presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica incluyen la isquemia asintomática, la angina de pecho estable, la angina inestable, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita. Por tanto, aunque la historia clínica pueda reflejar síntomas tan variados como disnea, palpitaciones, síncope, epigastralgia o cortejo vegetativo, el síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico. En su forma habitual el dolor anginoso se

describe como una opresión o sensación urente, localizado en la región retroesternal o en precordio, que se irradia hacia los brazos, el cuello o la mandíbula. Los episodios de angina suelen iniciarse de forma gradual, alcanzando su máxima intensidad en 5-10 minutos y desapareciendo tras el cese de la actividad (si se estaba realizando un esfuerzo) o tras la toma de nitroglicerina, debido a su acción vasodilatadora. La no desaparición del dolor coronario tras estas medidas debe hacer sospechar la existencia de un evento coronario agudo. Al conjunto de signos y síntomas que acontecen en estas circunstancias se les conoce como síndrome coronario agudo (SCA), y su estratificación y rápido manejo van a marcar el pronóstico⁴¹.

Durante un SCA el paciente puede aparecer pálido y con diaforesis. La palpación del precordio puede revelar un doble impulso apical. La auscultación cardíaca puede ser normal, pero a menudo se ausculta un cuarto ruido y, con menor frecuencia, un soplo sistólico de insuficiencia mitral por disfunción transitoria del músculo papilar, un desdoblamiento paradójico del segundo ruido o un tercer tono. La frecuencia cardíaca suele encontrarse aumentada, al igual que la presión arterial, aunque puede ser al contrario ante la presencia de complicaciones eléctricas (bradiarritmias) o mecánicas (rotura de la pared libre, del tabique interventricular o de los músculos papilares).

Está bien establecido que los pacientes con SCA en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común. Aunque existen otras causas infrecuentes que pueden provocar un SCA (embolias, espasmo, arteritis, alteraciones secundarias como la anemia, crisis hipertensivas, etc.), observaciones patológicas y angioscópicas han demostrado que la rotura o erosión de la placa aterosclerótica con distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal dan lugar a una reducción de la perfusión miocárdica. Dado que se trata de una situación que

potencialmente pone en peligro la vida del paciente, se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo que permitan al clínico tomar las decisiones oportunas sobre el manejo farmacológico y las estrategias de revascularización miocárdicas en cada paciente⁴². Ante todo paciente con dolor torácico sospechoso de origen coronario es necesaria la realización de un electrocardiograma (ECG), prueba con la que se va a estratificar a los pacientes de cara a su manejo. La isquemia va a producir fundamentalmente alteraciones de la repolarización en el ECG:

- Cambios en la onda T: la inversión simétrica de la onda T se objetiva en la isquemia subepicárdica, mientras que las ondas positivas y simétricas son un signo de isquemia subendocárdica.
- Alteraciones del segmento ST: se considera corriente de lesión subendocárdica al descenso del segmento ST y corriente de lesión subepicárdica a su elevación.
- Aparición de ondas Q patológicas: sugerentes de necrosis si aparece una onda Q de más de 0.04s de ancho y una amplitud mayor que $\frac{1}{4}$ de la onda R.

La identificación de los pacientes que tienen un SCA supone un reto diagnóstico, sobre todo en los casos en que no hay síntomas o hallazgos electrocardiográficos claros. De cara a un manejo eficaz, las actuales guías de práctica clínica de las sociedades europea y americana recomiendan estratificar a los pacientes con dolor torácico de origen coronario en dos grupos (figura 3)⁴³⁻⁴⁶:

- Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST: generalmente refleja una oclusión coronaria aguda completa. El objetivo terapéutico es una reperusión rápida, completa y sostenida mediante angioplastia coronaria o fibrinólisis.

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST, o una inversión de ondas T, o incluso ausencia de cambios electrocardiográficos cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar el dolor y mantener la arteria abierta a través de diferentes tratamientos antianginosos y antitrombóticos.

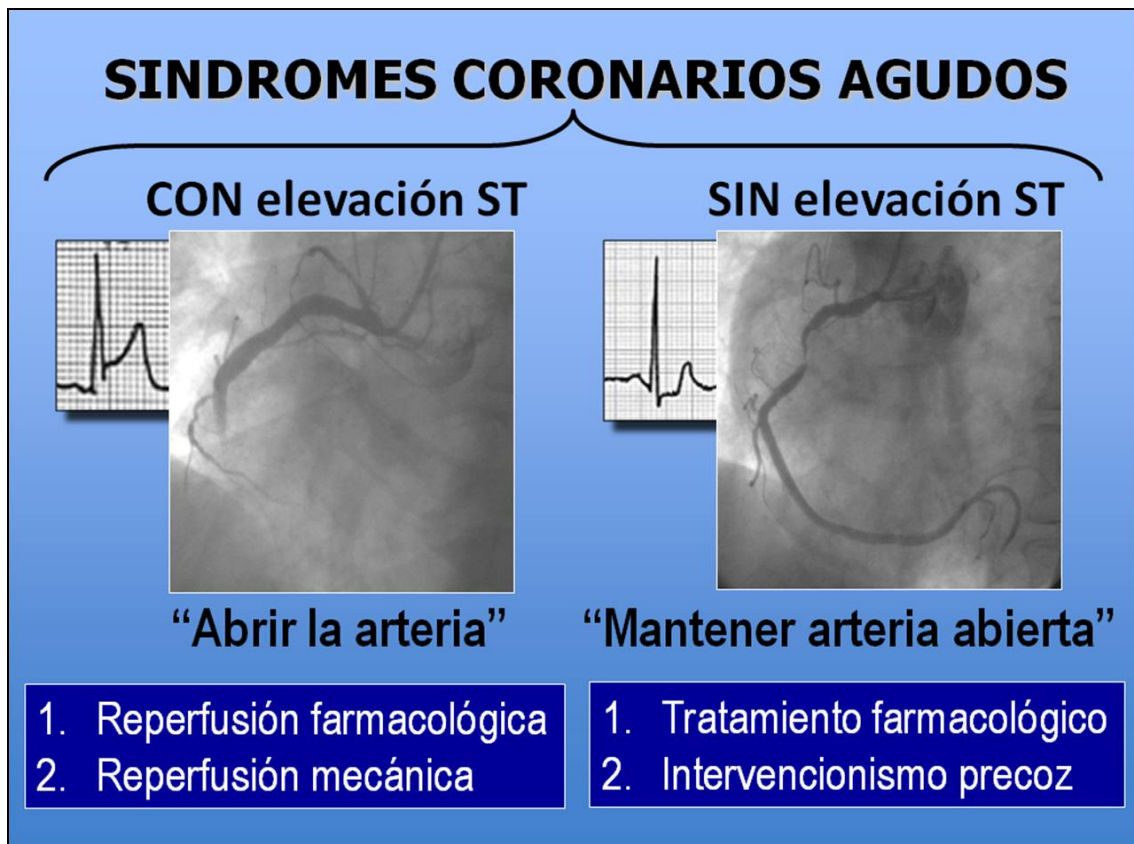


Figura 3. Estratificación de los síndromes coronarios agudos en función del ECG. La elevación del segmento ST sugiere una oclusión completa del vaso, por lo que la estrategia preferente será su apertura inmediata. Si el segmento ST no se encuentra elevado, lo más probable es que haya una lesión que obstruya el vaso de manera incompleta, siendo la estrategia preferente mantener el vaso abierto.

SCA CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST)

La mayoría de los casos de SCACEST tienen su origen en la oclusión de una arteria coronaria importante. El diagnóstico rápido y la estratificación temprana del riesgo es fundamental para mejorar los resultados. En este grupo de pacientes también se incluyen aquellos con dolor torácico de probable origen coronario e imagen en el ECG de bloqueo completo de rama izquierda, pues este puede enmascarar los signos de infarto en el ECG⁴⁷. La reperfusión farmacológica o mecánica temprana debe practicarse durante las primeras 12h de la aparición de los síntomas. Si continúan los síntomas pasadas 12h del inicio del dolor, también hay que considerar la terapia de reperfusión⁴⁵,⁴⁶. En cuanto a la decisión de cuál es la mejor opción, angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria o fibrinólisis, va a depender de una serie de circunstancias (figura 4):

- *ACTP primaria*: de elección si lo realiza un equipo experimentado y lo antes posible tras el primer contacto médico. El intervalo de tiempo desde que se contacta con el paciente hasta la dilatación con el balón deben ser menor de 2h en cualquier caso y de 90 minutos en pacientes que llegan pronto al hospital (menos de 2h de evolución) con un infarto extenso y bajo riesgo de sangrado. Además, es la primera opción en pacientes en shock cardiogénico y en aquellos con contraindicaciones al tratamiento fibrinolítico o fracaso del mismo (ACTP de rescate), independientemente de los tiempos de demora.
- *Fibrinólisis*: en ausencia de contraindicaciones y cuando no se pueda realizar ACTP dentro de los plazos recomendados, con el objetivo de administrar el tratamiento fibrinolítico, a ser posible un agente específico de la fibrina como tenecteplasa o

alteplasa, antes de pasados los primeros 30 minutos desde el contacto con el paciente. Incluso se recomienda su administración prehospitalaria si el equipo médico está suficientemente preparado para ello. Las contraindicaciones absolutas para la fibrinólisis son: accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico, éste último si sucedió en los 6 meses previos, neoplasia cerebral, traumatismo craneoencefálico durante las 3 semanas previas, sangrado gastrointestinal durante el último mes, diátesis hemorrágica conocida o disección aórtica.

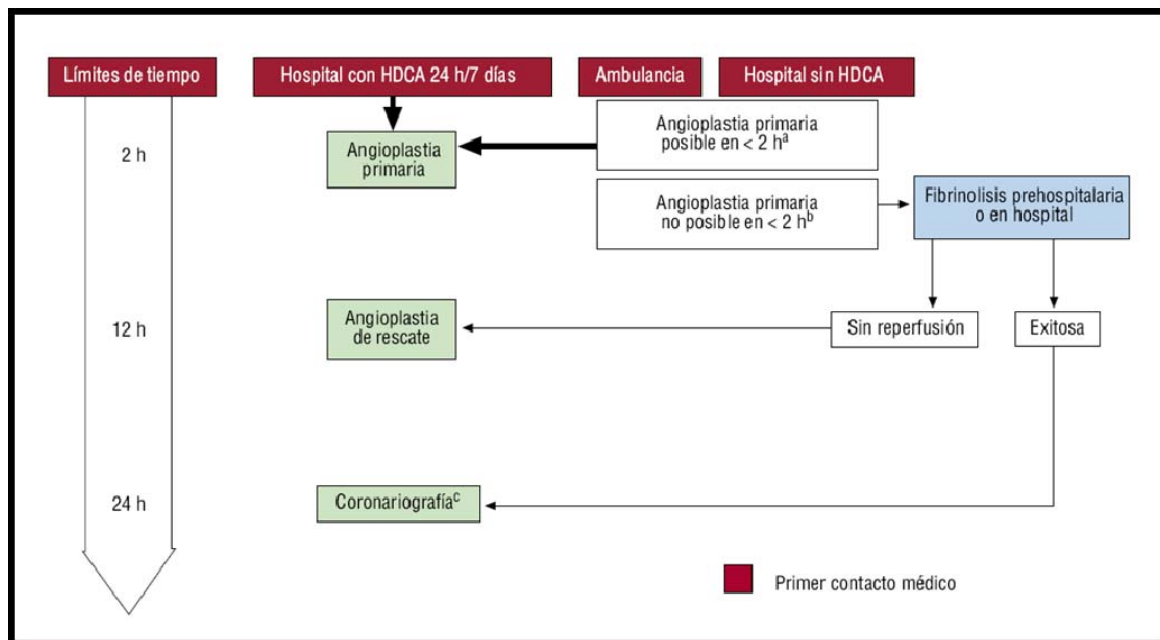


Figura 4. Estrategia más adecuada de reperusión según el tiempo transcurrido (modificado de Van de Werf y cols.⁴⁵). HDCA: hemodinámica continua de alerta.

Además de la apertura del vaso, es fundamental acompañar a la reperusión de un correcto tratamiento médico: en primer lugar, medidas para el alivio del dolor como la administración de opiáceos o nitroglicerina siempre que la presión arterial sistólica no sea inferior a 90mmHg, de las náuseas (metoclopramida) y de la disnea asociada

(oxigenoterapia e incluso ventilación mecánica en los casos más graves). Se administrará aspirina lo antes posible (150-325mg) continuándose de manera indefinida a dosis de 75-100mg/día. Como tratamiento antiplaquetario adjunto, se añadirá clopidogrel: dosis de carga preferiblemente de 600mg, excepto en fibrinólisis donde se administrará una carga de 300mg (evitarla en pacientes mayores de 75 años), seguido de 75mg diarios. Recientemente prasugrel (dosis de carga 60mg, mantenimiento 10mg/día) y ticagrelor (dosis de carga 180mg, mantenimiento 90mg/12h), dos nuevos inhibidores del receptor de ADP, han demostrado una mayor potencia antiplaquetaria que clopidogrel^{48, 49}. La duración del tratamiento con clopidogrel dependerá de la estrategia seguida: en general, se recomienda su administración durante los 12 meses siguientes al infarto, independientemente del tratamiento en la fase aguda⁵⁰. En cuanto al tratamiento anticoagulante, se recomienda utilizar heparina sódica en pacientes sometidos a ACTP primaria junto al inhibidor de GP IIb/IIIa abciximab. Un estudio reciente ha demostrado también buenos resultados con la administración sola de un inhibidor de la trombina llamado bivalirudina⁵¹. Si la opción fue la fibrinólisis, se administrará preferiblemente enoxaparina (heparina sódica como segunda opción) en forma de bolo intravenoso de 30mg, seguido de una primera dosis subcutánea de 1mg/kg que se continúa durante 48h y hasta un máximo de 8 días. Además, los pacientes con SCACEST deben de recibir tratamiento con fármacos betabloqueantes, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Especial atención se debe prestar a las complicaciones que pueden acontecer durante un SCACEST. Se debe monitorizar al paciente para controlar su estado hemodinámico. De modo sencillo, se puede clasificar clínicamente la gravedad del infarto mediante la clasificación de Killip-Kimball: clase I, sin estertores ni tercer ruido;

clase 2, congestión pulmonar con estertores en menos del 50% de los campos pulmonares; clase 3, edema pulmonar con estertores en más del 50% de los campos pulmonares; y clase 4, shock cardiogénico⁵². El shock cardiogénico se define como un estado clínico de hipoperfusión caracterizado por una presión sistólica menor de 90mmHg e índice cardiaco menor de 1.8 l/min/m², causado por una pérdida importante de tejido miocárdico viable. En estos casos la administración de soporte vasoactivo y la implantación de un balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo), junto a un apoyo ventilatorio adecuado deben complementar a la revascularización coronaria urgente. Las complicaciones mecánicas (rotura de pared libre, del tabique interventricular o de los músculos papilares con insuficiencia mitral severa) requieren cirugía urgente. Se requerirá también tratamiento específico para los trastornos de conducción observados durante el infarto: cardioversión en casos de fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) con inestabilidad hemodinámica e implante de marcapasos en los casos de bloqueo auriculo-ventricular (BAV) avanzado.

SCA SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST)

A diferencia de los pacientes con SCACEST, los individuos que desarrollan un SCASEST no presentan una oclusión completa permanente, sino que ésta es incompleta y/o intermitente. Es por ello que la estrategia terapéutica está encaminada a mantener la arteria abierta. Una correcta estratificación del riesgo es necesaria para optar por un manejo invasivo o conservador (figura 5). En esta estratificación se han de monitorizar las constantes vitales y el ritmo cardíaco, así como realizar una seriación enzimática durante un mínimo de 12h desde el inicio del dolor. Se han creado clasificaciones muy útiles en la práctica clínica que ayudan a tomar decisiones acerca del riesgo individual

de cada paciente, siendo la escala de GRACE una de las más recomendadas en la práctica clínica⁵³. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares malignas o angina refractaria se consideran de muy alto riesgo, deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) y someterse a una coronariografía urgente. Aquellos con elevación de marcadores de necrosis miocárdica, fundamentalmente la fracción MB de creatinkinasa (CK) y la troponina, cambios dinámicos del segmento ST o de la onda T, pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal, disfunción ventricular izquierda moderada-severa, angina postinfarto o antecedentes recientes de revascularización miocárdica se consideran de alto riesgo, siendo candidatos a una estrategia invasiva precoz: realización de coronariografía en las primeras 48-72h y revascularización en función de resultados. El resto de pacientes no se consideran de alto riesgo, pudiendo beneficiarse de una estrategia más conservadora: ingreso hospitalario, manejo en una unidad del dolor torácico o estudio de forma ambulatoria.

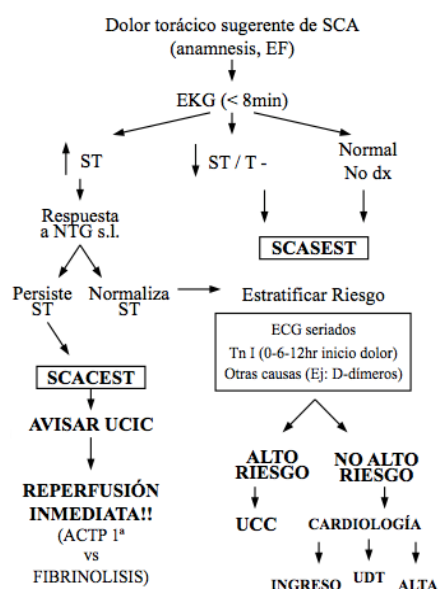


Figura 5. Estratificación del riesgo en pacientes con SCA.

Las opciones terapéuticas en pacientes con SCASEST se pueden dividir en cuatro categorías:

- Revascularización: se recomienda la realización de coronariografía en los pacientes de alto riesgo o en aquellos que, tras una prueba de isquemia inducible, presentan signos de mal pronóstico. La elección de intervencionismo percutáneo o quirúrgico dependerá del resultado de la coronariografía.
- Fármacos antianginosos y como prevención secundaria: nitratos, betabloqueantes (calcioantagonistas si contraindicaciones), IECA y estatinas.
- Agentes antiplaquetarios: se recomienda el tratamiento con aspirina (160-325mg) de forma indefinida. Se administrará clopidogrel lo antes posible siendo la estrategia similar a la explicada en SCACEST. El tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatide) está indicado en pacientes de alto riesgo, debiéndose mantener durante y después del intervencionismo coronario.
- Fármacos anticoagulantes: su elección debe guiarse por el riesgo de sangrado en comparación con el riesgo del episodio isquémico. En la estrategia emergente la heparina no fraccionada es el anticoagulante de elección. Si la opción es la estrategia invasiva precoz o conservadora, se utilizará un inhibidor selectivo del factor Xa de la coagulación, fondaparinux (2.5mg/día sc), o la enoxaparina (1mg/kg/12h sc) en caso de riesgo de sangrado bajo. El tratamiento se mantendrá hasta la revascularización o hasta el alta en caso de estrategia conservadora. La bivalirudina puede utilizarse como una alternativa a la heparina y los inhibidores del receptor GP IIb/IIIa⁵⁴.

1.2. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica de etiología múltiple caracterizada por un estado de hiperglucemia crónica con alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, asociado a defectos bien en la secreción de insulina, bien en su mecanismo de acción o bien en ambos⁵⁵. La DM es una enfermedad crónica de alta prevalencia, con un alto coste social y un gran impacto sanitario determinado por el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas que producen una disminución de la calidad y esperanza de vida de los pacientes diabéticos. Según datos de la OMS, el número de personas con DM se está incrementando de manera epidémica en todo el mundo, estimándose que en la actualidad más de 180 millones de personas tienen DM, siendo probable que se duplique este dato en 2030⁵⁶. En España se estima que la prevalencia de DM se sitúa entorno a un 6-12% para la población entre los 30-65 años, alcanzando hasta un 25-30% a partir de los 65 años; no obstante, se encuentra en desarrollo un plan estratégico a nivel nacional para conocer la prevalencia actual de DM en la población española⁵⁷. Este aumento de la prevalencia se puede atribuir a varios factores como el progresivo envejecimiento de la población, el aumento de la frecuencia de obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. Además, se trata de una patología con alta morbimortalidad, pues se estima que después de 10 años de evolución más del 20% de estos pacientes habrán tenido un evento cardiovascular, un 5% desarrollarán ceguera y un 2-3% tendrán insuficiencia renal terminal⁵⁸. Por tanto, se ha de considerar a la DM como la “epidemia del siglo XXI”.

1.2.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación de la DM se basa en el proceso patogénico que culmina en hiperglucemia. Se han identificado 4 categorías principales⁵⁹:

- DM tipo I: se caracteriza por una deficiencia de insulina debida a lesiones destructivas de las células beta del páncreas. Representa alrededor del 5% del total de DM y ocurre típicamente en sujetos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad. Existe un tipo IA, resultado de la destrucción autoinmunitaria de células beta del páncreas, y un tipo IB o idiopática.
- DM tipo 2: la más frecuente, supone más del 95% del total. Está causada por la disminución de la sensibilidad a la insulina. En sus primeras etapas existe una resistencia a la acción de la insulina en las células efectoras, por lo que se produce una excesiva glucemia postprandial. Aunque en un primer momento puede existir hiperinsulinemia, con el tiempo se producirá un deterioro de los islotes pancreáticos con la consiguiente disminución de su secreción. Se asocia a antecedentes familiares y al resto de factores de riesgo cardiovascular.
- Otras causas específicas de DM: defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas o farmacológicas, etc.
- Diabetes gestacional: diabetes diagnosticada durante el embarazo.

1.2.2. DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES

Los criterios para el diagnóstico de DM establecidos por la *American Diabetes Association (ADA)* son⁵⁹:

- Glucemia plasmática en ayunas (GPA) $\geq 126\text{mg/dL}$ (7mmol/L)
- Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) junto a una glucemia plasmática $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1mmol/L)
- Glucemia plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L) a las 2h de un test de sobrecarga oral de glucosa (75g disueltos en agua)

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una herramienta útil para medir la eficacia del tratamiento hipoglucemiante, permitiendo resumir de forma integral las variaciones circadianas de la glucemia durante las 6-8 semanas previas, período equivalente a la vida media de los eritrocitos. No obstante, no se recomienda como prueba diagnóstica de diabetes (una HbA1c normal no excluye la presencia de DM)⁶⁰.

La cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico son complicaciones agudas de la DM. Aunque se pueden dar en ambos, es más frecuente encontrar problemas de cetoacidosis en DM tipo I y de estados hiperosmolares en DM tipo II. Ambos trastornos se acompañan de deficiencia absoluta o relativa de insulina, deficiencia de volumen y anormalidades del equilibrio ácido-base. Son situaciones potencialmente graves si no se diagnostican y tratan con rapidez, pudiendo llevar al coma y la muerte. No obstante, la complicación aguda más frecuente en diabéticos es la hipoglucemia, muchas veces relacionada con el tratamiento. Presenta característicamente síntomas neuroglucopénicos (alteraciones de la conciencia, incluso

coma) y adrenérgicos como temblor o sudoración. Su rápida corrección es vital para evitar un fatal desenlace⁶¹.

Las complicaciones crónicas de la DM pueden afectar a prácticamente cualquier órgano y son responsables de gran parte de la morbimortalidad que acompaña a este trastorno. Además de la predisposición genética, el factor más importante es el estado de hiperglucemia crónica de estos pacientes, fundamentalmente en el desarrollo de complicaciones microvasculares, aunque también macrovasculares⁶². En la fisiopatología de estos trastornos se han postulado diferentes factores: la hiperglucemia da como resultado productos terminales de la glucosilación avanzada (AGE, del inglés “*advanced glycosylation end products*”) por la vía de la glucosilación no enzimática de proteínas intra y extracelulares. Se ha demostrado que los AGE forman enlaces cruzados entre proteínas que aceleran la aterosclerosis, promueven la disfunción glomerular, reducen la síntesis de óxido nítrico, inducen disfunción endotelial y alteran la composición y estructura de la matriz celular⁶³. La metabolización de la glucosa por la vía del sorbitol, del diacilglicerol o de la hexosamina también interfiere en la estructura de la matriz celular y aceleran el proceso de aterosclerosis⁶⁴.

Las complicaciones microvasculares más importantes se traducen en retinopatía, nefropatía y neuropatía. Las macrovasculares se resumen en cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. De hecho, la DM es la primera causa de nefropatía en fase terminal, de ceguera en adultos y de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores⁶⁵. Por tanto, un óptimo tratamiento de la DM será necesario para evitar su aparición.

1.2.3. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DM son la eliminación de los síntomas relacionados con la hiperglucemia, reducir o eliminar las complicaciones y permitir al paciente una vida lo más normal posible. Los niveles de glucemia recomendados por la ADA son una glucemia en ayunas entre 70-130mg/dl, postprandial (2h) menor de 180mg/dl y una HbA1c menor de 7%⁵⁹. Si bien en los pacientes con DM tipo I el único tratamiento válido es la insulinización, para los DM tipo II se disponen de tres estrategias no excluyentes entre ellas (figura 6):

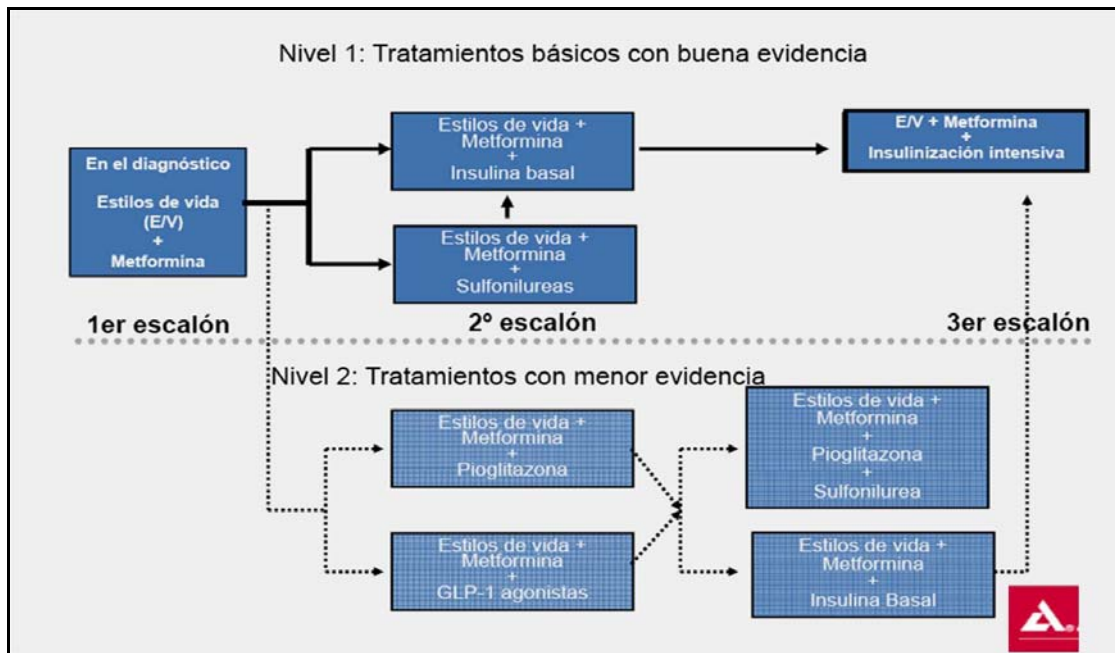


Figura 6. Algoritmo de tratamiento en pacientes con DM tipo II, según la ADA.

Medidas higiénico-dietéticas

Una dieta adecuada acompañada de ejercicio físico regular se han demostrado que no solo mejoran el resto de factores de riesgo cardiovascular, sino que aumentan la

sensibilidad a la insulina en los tejidos⁶⁶. La dieta debe basarse en más de un 55% de hidratos de carbono, fundamentalmente polisacáridos ricos en fibra de absorción lenta, evitando los azúcares refinados, proteínas entorno a un 15% y el resto grasas poliinsaturadas, evitando las saturadas.

Antidiabéticos orales

Se dividen, según su mecanismo de acción, en⁶⁵:

- Secretagogos de insulina: actúan estimulando la secreción de insulina por el páncreas mediante la interacción con el canal de potasio sensible a ATP de la célula beta. Son más eficaces en los DM tipo II de comienzo relativamente reciente. A este grupo pertenecen las sulfonilureas y las glinidas. Su principal efecto secundario es la hipoglucemia.
- Biguanidas: fundamentalmente metformina. Ejercen su acción mejorando la utilización periférica de glucosa. También tienen una acción anorexígena (de elección para iniciar terapia en obesos). Aunque su efecto adverso más frecuente son las alteraciones gastrointestinales, el más grave es el desarrollo de acidosis metabólica.
- Tiazodilinedionas: reducen la resistencia a la insulina. Actúan fijándose al receptor nuclear PPAR- γ (del inglés “*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*”) presente en el adipocito y otras células del organismo, favoreciendo la captación de glucosa por la célula. Dado que puede empeorar el grado de insuficiencia cardíaca, no se recomiendan su uso en pacientes con clase funcional avanzada⁶⁷.

- Inhibidores de α -glucosidasa intestinal: reducen la hiperglucemia postprandial retrasando la absorción de glucosa, sin afectar a la secreción de insulina.
- Incretin-miméticos: actúan bien como análogos del glucagon-like péptido 1 (GLP-1) que incrementa la acción de la insulina e inhiben la del glucagon (exenatide), o bien inhibiendo la enzima dipeptidil peptidasa-4, la cual degrada el GLP-1, aumentando su función (sitagliptina).

Insulina

La insulino terapia intenta imitar la secreción fisiológica de la insulina endógena. Existen diferentes tipos de insulina en función de la duración de su acción (tabla 1). La utilización de insulina está indicada en pacientes con DM tipo I, con DM tipo II cuando la dieta y los fármacos no son suficientes para controlar la glucemia, como apoyo durante enfermedades intercurrentes severas y en la diabetes gestacional.

	Comienzo acción	Pico	Duración max.
Ultra-Rápida (Lispro, Aspart)	5-15min	30-90min	<5h
Rápida (Regular)	30-60min	2-3h	5-8h
Intermedia (NPH)	2-4h	4-10h	10-16h
Ultralenta (Glargina, Detemir)	3-4	---	20-24h

Tabla 1. Tipos más importantes de insulinas utilizados en la práctica clínica.

Aunque existen diferentes pautas, las que mejores resultados ofrecen son las que intentan imitar la secreción fisiológica de insulina. Se recomienda combinar insulinas de acción retardada en combinación con insulina rápida. Existen estudios que demuestran que un tratamiento mediante inyecciones subcutáneas múltiples reduce el número de complicaciones⁶⁸. Además, parece que el uso de insulina ultralenta como insulina basal ofrece un mejor perfil y menor número de hipoglucemias que la NPH⁶⁹.

1.3. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y DIABETES MELLITUS

La DM está considerada como uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Tanto es así, que en la actualidad se la considera como un equivalente de enfermedad coronaria^{70, 71}. Cuando a un individuo se le diagnostica de DM, su expectativa de vida se reduce en hasta un 30%; es más, la causa fundamental de su muerte va a estar relacionada con la patología cardiovascular, especialmente la enfermedad coronaria. De hecho, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en pacientes diabéticos es al menos dos a cuatro veces superior al riesgo en sujetos no diabéticos con una edad similar⁷² (figura 7). Además, se sabe que la enfermedad coronaria en el paciente diabético se asocia con mayor frecuencia a enfermedad multivazo, conlleva unas estancias hospitalarias más prolongadas y acarrea una mayor morbilidad que en el no diabético⁷³. Por todo esto, el manejo de los pacientes diabéticos que presentan un SCA ha de ser considerado de alto riesgo^{43, 44}.

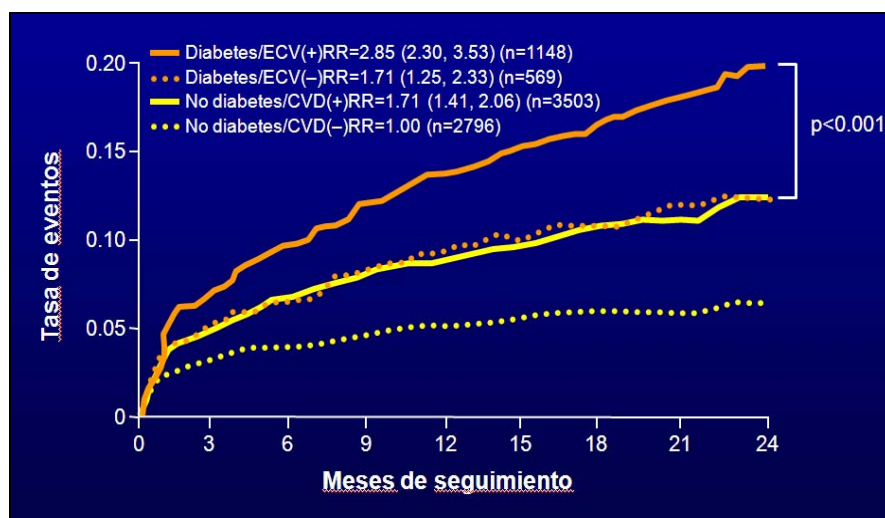


Figura 7. Riesgo de padecer eventos cardiovasculares en pacientes con/sin DM y con/sin enfermedad cardiovascular previa (modificado de Malmberg y cols.⁷²).

1.3.1. HIPERGLUCEMIA Y SINDROME CORONARIO AGUDO

No solamente el antecedente de DM se relaciona con una mala evolución de la enfermedad coronaria. Existen suficientes evidencias que sitúan a la hiperglucemia en el momento del ingreso por un SCA como un predictor independiente de muerte y otras complicaciones intrahospitalarias⁷³⁻⁷⁷. Estos resultados se han confirmado en estudios a largo plazo y tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos^{73, 78-80}. Además, en estudios recientes se ha postulado que la primera glucemia en ayunas de los pacientes que ingresan por un SCA puede predecir con mayor exactitud el desarrollo de eventos adversos durante la hospitalización que la glucemia al ingreso^{81, 82}. Se han formulado varias hipótesis para explicar este hecho: por un lado, los cambios circadianos de las cifras de glucemia y la variabilidad en el tiempo desde la última ingesta hasta que el paciente es hospitalizado con un SCA pueden interferir en los valores de hiperglucemia al ingreso, cosa que no sucede con la primera glucemia en ayunas que representaría de forma más fiable el estado metabólico del paciente en ese momento. Por otro lado, una evolución desfavorable de la enfermedad durante las primeras horas del ingreso, bien por la gravedad del cuadro, bien por un peor manejo durante el inicio del tratamiento, podría agravar las consecuencias metabólicas con unas cifras de glucemia mayores a medida que empeora la situación clínica.

Los mecanismos implicados en el desarrollo más precoz y más severo de enfermedad coronaria en los pacientes con hiperglucemia son múltiples y muy complejos. Parece que la respuesta al estrés durante un SCA incrementa los niveles de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol y glucagón) estimulando la glucogenolisis, gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos. No obstante, lo más

probable es que la hiperglucemia que presentan muchos de los pacientes que ingresan con un SCA no sea únicamente consecuencia de la liberación de hormonas contrarreguladoras, sino también un reflejo de cierta resistencia insulínica y/o insulinopenia en pacientes con síndrome metabólico hasta entonces desconocido, todo lo cual produce un mayor daño miocárdico⁸². Las consecuencias metabólicas de este desbalance hormonal van a crear un estado proinflamatorio y protrombótico que tendría un efecto negativo en el miocardio isquémico. Así, la hiperglucemia aguda puede abolir el preconditionamiento isquémico y promover la apoptosis⁸³. Los niveles elevados de catecolaminas en sangre se han asociado a cambios hemodinámicos y mayor arritmogenicidad⁸⁴. El aumento de los ácidos grasos en sangre se ha asociado con el desarrollo de arritmias ventriculares malignas⁸⁵. La resistencia a la insulina conlleva una peor utilización de la glucosa por el miocito, con el consiguiente incremento del consumo de oxígeno y el empeoramiento de la isquemia⁸⁶. Por último, la hiperglucemia también se ha asociado a un deterioro de la respuesta inmune, lo que unido a todo lo anterior aumentaría la morbimortalidad de estos pacientes⁸⁷.

Hiperglucemia e inflamación

Los niveles elevados de glucosa se han asociado a un incremento de marcadores de inflamación: la proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α están aumentados en pacientes con hiperglucemia, y se han relacionado con la inducción de apoptosis en el cardiomiocito⁸⁸. La expresión de genes que codifican para MMPs (fundamentalmente 2 y 9), y para el factor tisular también se encuentra aumentada⁸⁹. Además, se ha demostrado que los pacientes con hiperglucemia tienen una disfunción microvascular que, entre otras cosas, empeora la perfusión miocárdica⁹⁰.

Hiperglucemia y actividad plaquetaria

La propia hiperglucemia y la resistencia a la insulina, junto con la hipertensión, el tabaquismo y la dislipemia que frecuentemente acompañan a estos pacientes, conducen a un estado proinflamatorio que desemboca en disfunción endotelial y acelera la aterogénesis⁹¹. En los pacientes hiperglucémicos la glucosilación no enzimática de determinadas proteínas de la membrana plaquetaria hace cambiar la composición fosfolipídica de la misma aportándole una menor fluidez y produciendo un deterioro de la homeostasis del calcio (aumento del calcio intracelular), una inhibición de la actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, un incremento de la proteína-kinasa C, una disminución en la producción de óxido nítrico y la generación de radicales libres, todo lo cual conlleva una mayor reactividad plaquetaria⁹²(figura 8). Además, en las plaquetas de los diabéticos existe a su vez un incremento en el metabolismo del ácido araquidónico, que resulta en un aumento en la síntesis de TXA_2 y una disminución en la producción de prostaciclina⁹³. Los diabéticos tienen mayor número de receptores GP IIb/IIIa en la superficie plaquetaria, con lo que aumenta su unión al fibrinógeno (cuyos niveles también se encuentran elevados) y, por consiguiente, la agregabilidad plaquetaria. La expresión en la superficie plaquetaria de otras moléculas de adhesión como la P-selectina, GP 53 lisosomal y trombospondina se encuentra incrementada⁹⁴. El sistema de coagulación también se encuentra alterado: se ha visto como los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, donde se observa una disminución de la actividad del factor activador del plasminógeno y un aumento del inhibidor de este activador (PAI-1), así como del factor VII de la coagulación⁹⁵.

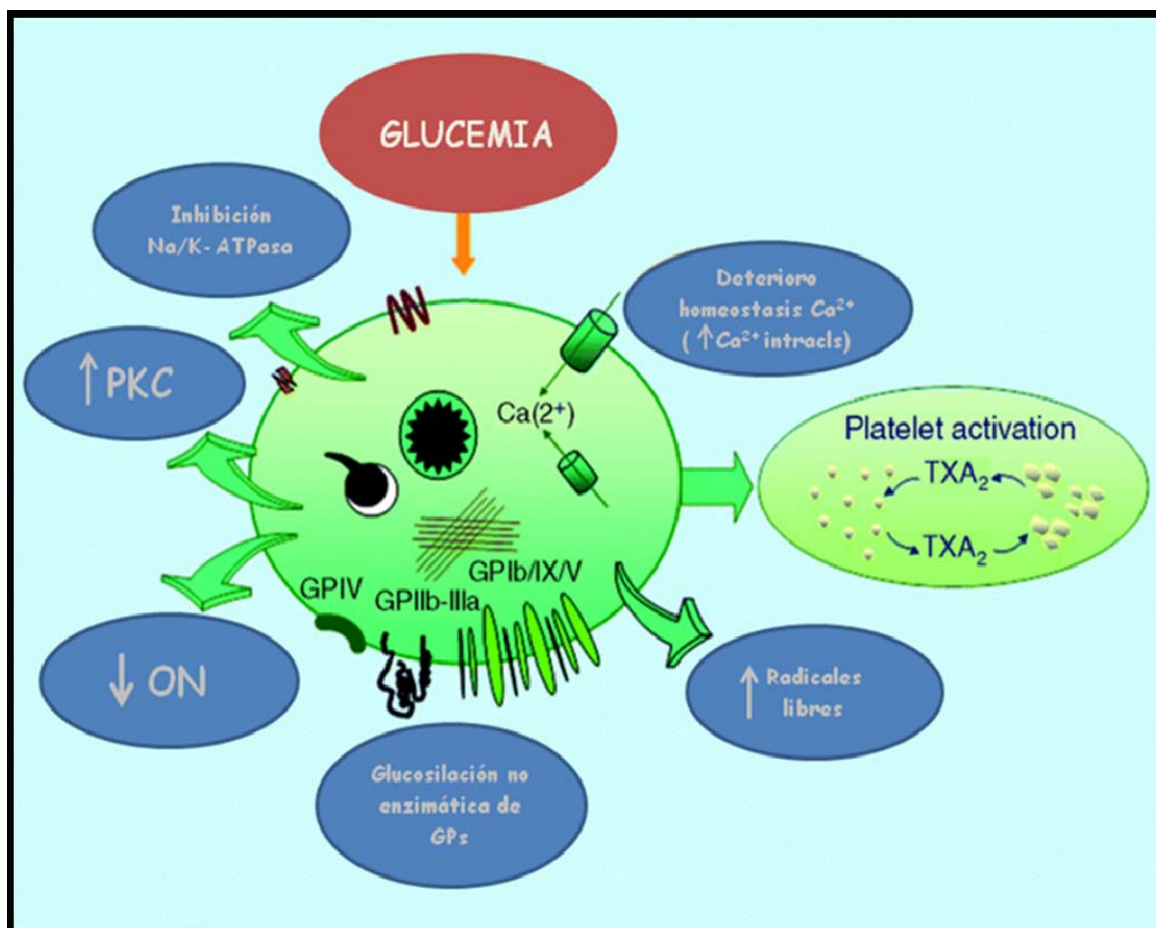


Figura 8. Efectos de la hiperglucemia en la reactividad plaquetaria (modificado de Ferroni y cols.⁹²). PKC: proteína kinasa C. ON: óxido nítrico. TXA₂: tromboxano A₂.

Todas estas alteraciones fisiopatológicas tienen importantes implicaciones clínicas. El paciente diabético con un SCASEST debe considerarse de alto riesgo, independientemente del resto de variables, por lo que la estrategia invasiva junto a la triple terapia antiagregante es el tratamiento de elección⁴⁴. También se ha podido comprobar como los pacientes diabéticos que han sufrido un SCA presentan una menor inhibición de la reactividad plaquetaria cuando se administra aspirina y clopidogrel en comparación con los pacientes no diabéticos, tanto en la fase inicial del tratamiento

(cuando se administra la dosis de carga) como en la crónica⁹⁶⁻⁹⁸ (figura 9). Estos hallazgos nos pueden ayudar a explicar el mayor riesgo aterotrombótico que mantienen los diabéticos a pesar de la utilización de fármacos antiplaquetarios. La menor respuesta al tratamiento antiagregante en pacientes con DM ha llevado a investigar agentes antiplaquetarios más potentes como prasugrel, cangrelor, ticagrelor o elinogrel, o incrementar las dosis de los actualmente disponibles, buscando mejorar los resultados en el tratamiento en los pacientes diabéticos^{48, 49, 99}.

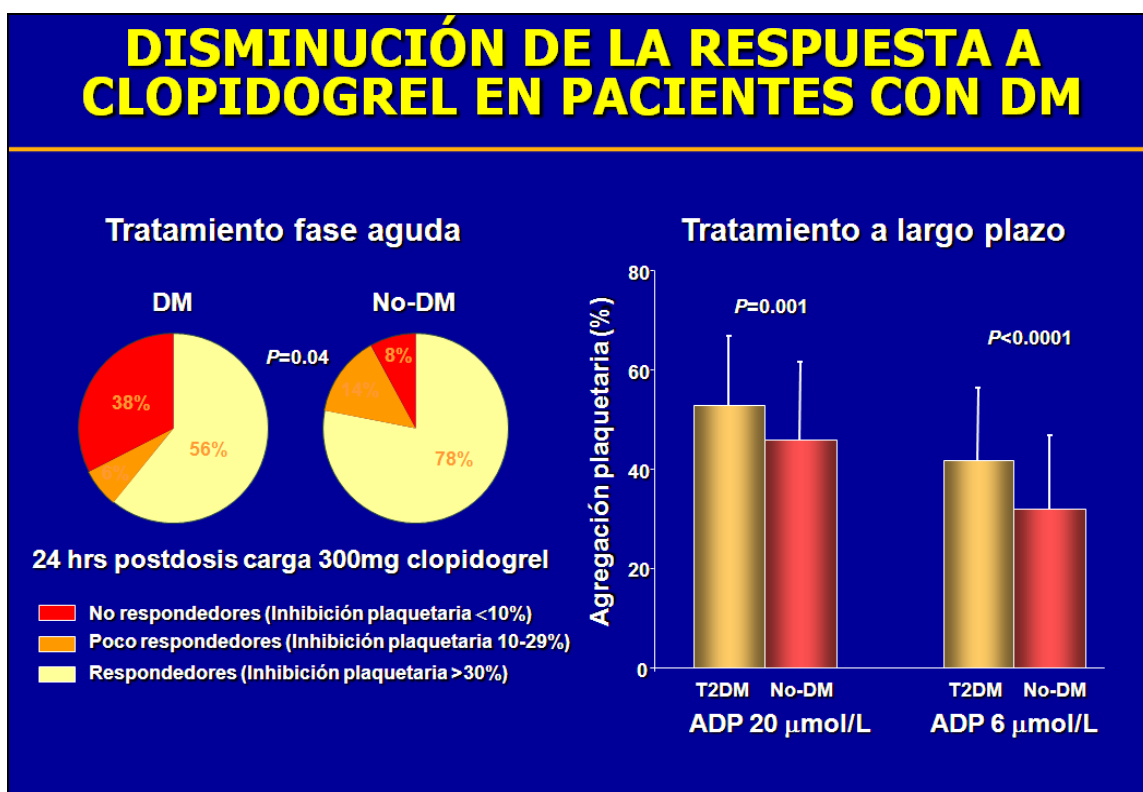


Figura 9. Disminución de la agregabilidad plaquetaria en pacientes diabéticos en tratamiento con aspirina y clopidogrel (modificado de Angiolillo y cols.⁹⁶). ADP: adenosina bifosfato. T2DM: diabetes mellitus tipo II.

1.3.2. TERAPIA INTENSIVA CON INSULINA

Existen múltiples evidencias que demuestran como la insulina posee ciertas propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antiapoptóticas¹⁰⁰: mejora la oxidación de la glucosa, reduce los niveles circulantes de ácidos grasos, proteína C reactiva y la expresión de MMPs, aumenta la producción de PAI-1 y prostaciclina e induce la producción de óxido nítrico mediante la expresión de la enzima óxido nítrico-sintasa, favoreciendo la vasodilatación y mejorando la microcirculación coronaria. Además, se han encontrado receptores para insulina en las plaquetas (IRS-1, del inglés “*insulin receptor substrate 1*”), postulándose que la insulina interfiere en el aumento de calcio intracelular y la disminución de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) que se produce a través del receptor P2Y₁₂ vía proteína G_i, atenuando así la activación plaquetaria¹⁰¹. Por tanto, no es de extrañar que se haya hipotetizado con su uso como terapia coadyuvante en pacientes con hiperglucemia que ingresan por un SCA¹⁰².

El beneficio potencial de la insulina en pacientes con SCA comenzó a testarse hace más de 40 años, mediante la infusión de una solución de glucosa, insulina y potasio. El beneficio que se pretendía conseguir era triple: la glucosa actuaría como el metabolito del miocardio isquémico, la insulina favorecería la acción de la glucosa desplazando a los ácidos grasos y el potasio protegería de la hipopotasemia mediada por la insulina¹⁰³. Aunque los resultados previos a la era de la reperfusión fueron prometedores, estudios más recientes no encontraron beneficios en la administración de esta solución^{104, 105}. De mayor interés resultan los que utilizan la insulina endovenosa para conseguir un control óptimo de glucemia: algunos se realizaron exclusivamente en pacientes con SCA, mientras que otros se llevaron a cabo en unidades de cuidados intensivos polivalentes, donde el porcentaje de pacientes con SCA era variable.

Terapia intensiva con insulina en Unidades de Cuidados Intensivos Polivalentes

La primera evidencia de que un estricto control de la glucemia con insulina endovenosa mejoraba la mortalidad en pacientes críticos se encuentra en el trabajo de Van den Berghe y cols. en 2001¹⁰⁶. En este estudio se aleatorizaron 1548 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos postquirúrgica (63% cirugía cardíaca) con glucemias al ingreso >110mg/dL a perfusión de insulina (glucemia objetivo 80-110mg/dL) o insulina convencional (glucemia objetivo 180-200mg/dL). La mortalidad intrahospitalaria ajustada se redujo en un 34% con el tratamiento intensivo, así como la septicemia (46%), el fallo renal agudo (41%) y la polineuropatía del paciente crítico (44%). Este mismo grupo de trabajo realizó un estudio similar con 1200 pacientes de una unidad de cuidados intensivos médica, donde la estrategia intensiva redujo la morbilidad pero no la mortalidad; no obstante, un análisis posterior objetivó que si la estancia era superior a 3 días, la mortalidad disminuía con el tratamiento intensivo. Como observación, menos del 5% de los pacientes de este estudio ingresaron por causas cardiológicas¹⁰⁷. En ambos estudios el número de hipoglucemias fue significativamente mayor en el grupo intensivo, siendo sintomáticas en 2 pacientes postquirúrgicos. En el estudio médico, 3 pacientes de la terapia intensiva fallecieron en las 24h siguientes a presentar hipoglucemia, y 2 en el grupo convencional. No obstante, la frecuencia de hipoglucemias severas sintomáticas con el tratamiento intensivo determinó la finalización precoz del estudio de Brunkhorst y cols. en pacientes críticos con sepsis severa, sin demostrar diferencias en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos¹⁰⁸. A este hecho se le suma la reciente publicación de un metaanálisis de 29 estudios con más de 8000 pacientes, donde el tratamiento intensivo con respecto al convencional no disminuyó la mortalidad, pero también aumentó la tasa de hipoglucemias severas

sintomáticas¹⁰⁹. Por último, los resultados del estudio NICE-SUGAR publicado recientemente han puesto más en duda los beneficios de la terapia intensiva (glucemia objetivo 81-108mg/dL), al encontrar mayor mortalidad que con la terapia convencional (glucemia objetivo 140-180mg/dL): 27.5% vs. 24.9%, $p=0,02$ ¹¹⁰.

Terapia intensiva con insulina en pacientes con Síndrome Coronario Agudo

El estudio DIGAMI (del inglés “*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*”) fue el primer gran ensayo en demostrar como un tratamiento intensivo con insulina disminuía la mortalidad hospitalaria en 620 pacientes con SCA¹¹¹. La mortalidad a 12 meses fue significativamente menor en el grupo intensivo en comparación con el convencional (18.6% vs. 26.1%, $p=0,027$), aunque no hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria. Dado que los pacientes con terapia intensiva durante el seguimiento ambulatorio seguían con dosis subcutáneas múltiples de insulina, se hipotetizó con que era esta la causa de la disminución de la mortalidad y no la terapia endovenosa intrahospitalaria. Para comprobar esta hipótesis, se diseñó un segundo estudio donde se incluyeron 1253 pacientes con SCA aleatorizándose a tres regímenes: terapia intensiva hospitalaria y ambulatoria, intensiva hospitalaria y convencional ambulatoria o convencional en ambos¹¹². No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Con el estudio HI-5 (del inglés “*Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction*”) se pretendía averiguar el efecto en la mortalidad de un tratamiento intensivo con insulina (glucemia objetivo 72-180mg/dL) en comparación con otro convencional (glucemia objetivo <288 mg/dL)¹¹³. No se encontraron diferencias significativas en los 244 pacientes incluidos en la mortalidad intrahospitalaria a 3 y 6 meses.

A la espera de los resultados de múltiples ensayos clínicos actualmente en proceso, la pregunta de si un control estricto de la glucemia con insulina resulta beneficioso o no sigue sin contestarse. Además, hay que tener en cuenta que la comparación de los estudios presentados anteriormente está dificultada por diferencias metodológicas importantes: conllevan diferentes glucemias objetivos tanto en el grupo intensivo como en el convencional, la insulina se administra de manera distinta y la medición de la glucemia se hace con instrumentos diferentes, todo lo cual complica enormemente encontrar la respuesta a la pregunta¹¹⁴. Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento intensivo con insulina para alcanzar glucemias objetivo menores de 150mg/dL los 3 primeros días de estancia en la UCIC y, desde entonces, glucemias menores de 110mg/dL en ayunas y de 180mg/dL en cualquier momento⁴³. Es por todo esto que se hace necesario averiguar si los mecanismos fisiopatológicos difieren en ambos grupos de tratamiento. Así, Worthley y cols. encontraron en 60 pacientes con SCA e hiperglucemia al ingreso que el tratamiento intensivo con insulina mejoraba la respuesta de las plaquetas al óxido nítrico y disminuía la generación de ión superóxido y del inhibidor de la sintasa de óxido nítrico, en comparación con el tratamiento convencional¹¹⁵. Mediante estudios inmunohistoquímicos, Marfella y cols. comprobaron en 88 pacientes con infarto de miocardio que necesitaron cirugía de revascularización coronaria como un control estricto de la glucemia en comparación con el control convencional reducía el estrés oxidativo y la apoptosis celular del miocardio isquémico, disminuyendo el remodelado postinfarto¹¹⁶. No obstante, ningún estudio hasta la fecha ha valorado directamente el papel que puede tener el tratamiento intensivo precoz con insulina, así como el control estricto de la glucemia en la reactividad plaquetaria de los pacientes ingresados con un SCA.

2. HIPÓTESIS

El control estricto de los niveles de glucemia mediante un tratamiento intensivo y precoz con insulina en pacientes ingresados con un síndrome coronario agudo en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos disminuye la reactividad plaquetaria respecto a un tratamiento convencional.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario de este trabajo ha sido la valoración del efecto que produce el control estricto de la glucemia mediante un tratamiento intensivo y precoz con insulina sobre la reactividad plaquetaria durante la fase hospitalaria en pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos con un síndrome coronario agudo e hiperglucemia, respecto a un tratamiento convencional.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Analizar el efecto de un control estricto de la glucemia mediante un tratamiento intensivo y precoz con insulina sobre la reactividad plaquetaria durante la fase hospitalaria en pacientes ingresados con un síndrome coronario agudo en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos, comparado con un tratamiento convencional, en la cohorte de pacientes no tratados con fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante las primeras 24 horas del ingreso.

- b. Valorar si el beneficio de una terapia intensiva y precoz con insulina sobre la disminución de la reactividad plaquetaria en pacientes con hiperglucemia y un síndrome coronario agudo es mayor en pacientes previamente diagnosticados de diabetes mellitus, en comparación con los que no presentaban este antecedente, y en pacientes con peor control glucémico previo, respecto de un tratamiento convencional.
- c. Evaluar si la aplicación de un protocolo para el control estricto de la glucemia con insulina intravenosa en pacientes con hiperglucemia que ingresan en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos con un síndrome coronario agudo se traduce en una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares durante la fase hospitalaria.
- d. Analizar la efectividad, seguridad y viabilidad de un protocolo para el tratamiento intensivo con insulina en pacientes ingresados con un síndrome coronario agudo en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos, respecto a un tratamiento convencional.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 DISEÑO Y REGISTRO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico, aleatorizado y no ciego que comparó el efecto que tiene sobre los parámetros de reactividad plaquetaria un protocolo de infusión endovenosa continua de insulina seguido de un tratamiento intensivo con inyecciones subcutáneas múltiples (protocolo A ó intensivo), respecto a otro en que se administra insulina subcutánea acorde a las necesidades según las pautas habituales (protocolo B ó convencional) en pacientes con hiperglucemia ingresados en una UCIC con un SCA. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y todos los pacientes dieron su consentimiento firmado para participar en el estudio. Este ensayo fue registrado oficialmente a través de la dirección web www.controlled-trials.com con el código ISRCTN35708451, asignándosele el acrónimo CHIPS (*“Control de la HIperglucemia y reactividad Plaquetaria en pacientes con Síndrome coronario agudo”*).

4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes con hiperglucemia que ingresaron de forma consecutiva en la UCIC del Hospital Clínico San Carlos de Madrid con el diagnóstico de SCA con o sin elevación del segmento ST desde Marzo de 2007 a Julio de 2009.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Varón o mujer con edad ≥ 18 años.
- Pacientes con SCA con ó sin elevación del segmento ST definido como al menos un episodio de dolor torácico o síntomas equivalentes dentro de las 24 horas previas a la inclusión en el estudio, junto con al menos uno de los siguientes:
 - Elevación persistente del segmento ST ≥ 1 mm (plano frontal) ó ≥ 2 mm (plano precordial) en 2 ó más derivaciones contiguas.
 - Bloqueo completo de rama izquierda de nueva aparición.
 - Descenso del segmento ST en 2 ó más derivaciones contiguas.
 - Elevación de marcadores de necrosis miocárdica (CPK, CPK-MB, o troponina superior al límite de la normalidad del laboratorio).
- Niveles de glucemia en el momento del ingreso dentro de los siguientes parámetros (tiene que cumplir uno de los tres):
 - DM conocida y glucemia >120 mg/dL (6.6mmol/L) en el primer control de glucemia capilar.
 - No DM conocida y glucemia >160 mg/dL (8.8mmol/L) en el primer control de glucemia capilar.
 - No DM conocida, glucemia entre 121 y 160mg/dL (6.6-8.8mmol/L) y >120 mg/dL (6.6mmol/L) repetido en 1 hora.
- Consentimiento informado por escrito.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ingresan en la UCIC tras revascularización coronaria percutánea (post-ACTP), bien programada o bien tras un episodio de SCA que tuvo lugar más allá de las 24 horas previas al ingreso.
- Probabilidad elevada de pérdida durante el seguimiento.
- Pacientes con ventilación mecánica.
- Mujer en edad fértil o embarazada.
- Edad <18 años.
- Inclusión en otro protocolo de investigación clínica previamente.
- Enfermedad sistémica grave y/o esperanza de vida <1 año.
- Dolor torácico donde el origen coronario sea dudoso.
- Barreras éticas (vínculos familiares o afectivos entre investigadores y pacientes)
- Rechazo por parte del paciente a participar en el estudio.
- Glucemia capilar $\geq 400\text{mg/dL}$.

4.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA

Prevía información al paciente y familiares y obtención del consentimiento informado (anexo 1), los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados de forma automática utilizando el programa *Microsoft Excel 2007* a recibir desde el ingreso uno de los siguientes tratamientos (ambas pautas de tratamiento fueron elaboradas, validadas y ajustadas por el Servicio de Endocrinología de nuestro centro en pacientes de similares características):

- Protocolo A (intensivo): infusión endovenosa de insulina las primeras 24h seguido de un tratamiento optimizado mediante insulina ultralenta e inyecciones subcutáneas múltiples de insulina rápida. Glucemia objetivo: 80-120mg/dL (anexo 2).
- Protocolo B (convencional): administración de insulina subcutánea (rápida y/o intermedia) a demanda, guiada por los controles de glucemia preprandiales. Glucemia objetivo: ≤ 180 mg/dL (anexo 3).

En todos los pacientes se realizó la sistemática de estudio habitual en nuestro centro que incluye: historia clínica completa, hemograma, bioquímica sérica, radiografía de tórax y ecocardiograma. Se pautó tratamiento farmacológico completo de acuerdo a las directrices de la Guías de Práctica Clínica publicadas por la *Sociedad Europea y Americana de Cardiología*⁴³⁻⁴⁶. Este tratamiento incluyó, entre otros, la utilización de agentes antiplaquetarios como la aspirina, clopidogrel o inhibidores de la GP IIb/IIIa, así como la realización de coronariografía y posterior revascularización coronaria cuando estaba indicado.

4.4. RECOGIDA DE MUESTRAS

Se recogió una muestra sanguínea basal (antes del inicio del tratamiento con insulina), a las 24 horas y al alta hospitalaria. Las muestras sanguíneas se recogieron mediante venopunción del antebrazo, extrayéndose un volumen total de sangre de aproximadamente 30ml. Los 3ml iniciales de sangre fueron desechados para así evitar una activación espontánea plaquetaria.

4.4.1. AGREGACIÓN PLAQUETARIA

La agregación plaquetaria se valoró mediante un agregómetro de transmisión de luz (LTA, del inglés “*light transmission aggregometry*”) de 2 canales (IZASA, Chrono-Log Model 490) por turbidimetría, utilizando plasma rico en plaquetas (PRP). Se añadieron agonistas plaquetarios como estímulo: ADP 5 y 20 μ M (objetivo primario del estudio), colágeno 6 μ g/ml, epinefrina 20 μ M y TRAP 25 μ M (del inglés “*Thrombin receptor-activated peptide*”). El PRP se obtuvo tras centrifugación de la sangre citratada (3,8%) durante 10min a 800rpm; posteriormente se mantuvo a 37°C durante 20min antes de su uso. El plasma pobre en plaquetas (PPP) se obtuvo a través de una segunda centrifugación del resto de sangre durante 10min a 2500rpm. El recuento plaquetario en el PRP se ajustó a un rango de 250000/ μ l mediante dilución del plasma autólogo cuando el recuento plaquetario se encontraba fuera de rango. El análisis de la agregación se realizó ajustando el agregómetro con PRP como referencia de 0% de transmisión de luz (0% de agregación) y PPP como referencia del 100%, midiéndose durante 5 minutos el aumento en la transmisión de luz a través de la suspensión de PRP sometida a agitación constante e incubada a 37°C en presencia de un agonista plaquetario.

4.4.2. ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR PLAQUETARIO P2Y₁₂

Para valorar la activación plaquetaria se utilizó el kit comercial PLT VASP/P2Y₁₂ (Biocytex Inc., Marseille, France). Este kit está diseñado para monitorizar los antagonistas específicos del receptor plaquetario de ADP (P2Y₁₂) como el clopidogrel. La proteína intracelular plaquetaria VASP (del inglés “*Vasodilator Stimulated Phosphoprotein*”) es una proteína intracelular que no está fosforilada en condiciones basales. La fosforilación del

VASP está regulada por la vía del AMPc. Esta vía se activa y fosforila por la acción de la prostaglandina E1 (PGE1) y se inhibe y desfosforila por el ADP a través de los receptores P2Y₁₂. Así, la fosforilación del VASP se asocia a la inhibición del receptor P2Y₁₂ mientras que la forma de VASP no fosforilado se asocia al estado activo del receptor P2Y₁₂. Se recogió una muestra sanguínea con citrato trisódico (0,129M) y una alícuota de 10 uL se incubó en tubos separados con PGE1 sola y con PGE1 + ADP. Después de una permeabilización celular, la molécula de VASP en su forma fosforilada se marcó por inmunofluorescencia indirecta con isotiocianato de fluoresceína (FITC) sin lavado con el primer anticuerpo monoclonal específico para VASP, y además se marcó con CD61 conjugado con ficoeritrina (PE) para identificar la población de plaquetas. El análisis por citometría de flujo de dos colores, permitió comparar las dos situaciones estudiadas y evaluar, en cada uno de los tubos, la capacidad del ADP para inhibir la fosforilación del VASP. A partir de la intensidad de fluorescencia media corregida (IMFc) de cada uno de los tubos, el incubado sólo con PGE1 y el incubado con PGE1+ADP, se calculó un índice de reactividad plaquetaria (IRP ó PRI del inglés “*platelet reactivity index*”) de la muestra, según la siguiente fórmula:

$$\text{IRP} = [\text{IMFc}_{\text{PGE1}} - \text{IMFc}_{(\text{PGE1}+\text{ADP})} / \text{IMFc}_{\text{PGE1}}] * 100$$

Para calcular las IMFc se analizaron tres tubos T1, T2 y T3. T1 contiene la muestra incubada con PGE1, T2 la muestra incubada con PGE1+ADP y T3 es un control negativo de isotipo de fluorescencia.

$$\text{IMFc}_{\text{PGE1}} = \text{IMFc}_{\text{T1}} = \text{IMF}_{\text{T1}} - \text{IMF}_{\text{T3}}$$

$$\text{IMFc}_{(\text{PGE1}+\text{ADP})} = \text{IMFc}_{\text{T2}} = \text{IMF}_{\text{T2}} - \text{IMF}_{\text{T3}}$$

Las muestras se analizaron en un citómetro de flujo EPICS XL, equipado con los filtros

estándar para el análisis de fluorescencia del isotiocianato de fluoresceína y la ficoeritrina, y con un software R 2.0, XL System. Se recogieron los datos de fluorescencia y *light scatter* de un número de eventos igual a 5.000 plaquetas, con un ratio de flujo menor de 500 partículas/s y con todos los detectores en modo logarítmico.

4.4.3. EXPRESIÓN DE P-SELECTINA Y ACTIVACIÓN DE GP IIb/IIIa

Se analizó la expresión de P-selectina y la activación de la integrina GP IIb/IIIa en la superficie plaquetaria tras estimular las plaquetas con ADP 10 μ M utilizando citometría de flujo. Para valorar la activación de la integrina GP IIb/IIIa se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-fibrinógeno conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (DAKO Diagnostics, Glostrup, Denmark) que valora la unión del fibrinógeno a GP IIb/IIIa activada y también el anticuerpo policlonal PAC-1 conjugado con FITC (Becton Dickinson Biosciences. Franklin Lakes, USA) específico del receptor GP IIb/IIIa activado. Para valorar la expresión de P-selectina se utilizó el anticuerpo anti CD62P conjugado con ficoeritrina (PE) (Becton Dickinson Biosciences. Franklin Lakes, USA). En resumen, se siguió el siguiente protocolo de marcaje: se recogió 1 ml de sangre total, tras descartar los primeros 3 ml, en tampón HEPES-Tyrodé's (hydroxyethylpiperazineethane-sulfonic acid 5mM, NaCl 137mM, NaHCO₃ 2,7 mM, NaH₂PO₄ 0,36mM, NaH₂PO₄ 2mM, CaCl₂, glucosa 5mM y 0,2% albúmina bovina) más citrato 3,8%, en relación volumétrica 1:8:1 (citrato:Tyrodé's:sangre) de tal manera que se obtiene una dilución final de la sangre 1/10. De la dilución 1/10 se tomó una alícuota de 100 μ l y se estimuló con ADP 10 μ M durante 10 minutos a temperatura ambiente; posteriormente se incubó con los anticuerpos marcados durante 20 minutos a temperatura ambiente, se fijaron las muestras con 300 μ l de p-

formaldehído (0,5%) en PBS y se analizaron en el citómetro de flujo entre 1-2h. Se utilizaron los controles isotipos adecuados para cada uno de los marcadores utilizados.

Las muestras se analizaron en un citómetro de flujo EPICS XL, equipado con los filtros estándar para el análisis de fluorescencia del isotiocianato de fluoresceína y la ficoeritrina, y con un software R 2.0, XL System. Se recogieron los datos de fluorescencia y *light scatter* de un número de eventos igual a 20.000 plaquetas, con un ratio de flujo menor de 500 partículas/s y con todos los detectores en modo logarítmico. Los resultados obtenidos se expresaron como porcentajes de fluorescencia.

4.4.4. NIVELES DE GLUCEMIA E INSULINA

Los niveles de glucosa se determinaron en suero empleando un kit comercial basado en la técnica colorimétrica-enzimática de la glucosa-oxidasa (Cayman Chemical Co, Ann Arbor, MI, USA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 4,6% y 1,7% respectivamente. Los valores se expresaron en mg/dL.

Los niveles de insulina se determinaron en suero empleando el kit comercial de Bender Medsystems, Viena, Austria, basado en la técnica de enzimoimmunoensayo. El rango de medida de insulina por este método es de 16,6-2.000 pg/mL. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 4,5% y 5% respectivamente. Los valores se expresaron en μ U/mL.

Todas la mediciones se realizaron por duplicado en alícuotas de suero congeladas a -70°C hasta su posterior análisis.

4.5. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se registraron las variables de manejo (tratamientos e intervenciones) durante el ingreso hospitalario, así como la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte, reinfarto, nueva revascularización, ictus, arritmias malignas y shock cardiogénico) y sangrado mayor o menor durante el ingreso hospitalario. La muerte fue catalogada como cardíaca cuando ninguna otra causa fue identificada. Se definió reinfarto como síntomas recurrentes de isquemia con nueva elevación de marcadores de necrosis, asociados a cambios del ECG o alteraciones de la contractilidad por técnicas de imagen. Se definió nueva revascularización como la necesidad de cirugía o intervencionismo coronario sobre la lesión inicialmente tratada. Se definió ictus como el desarrollo de clínica neurológica junto a prueba de imagen que confirme los hallazgos clínicos. Se consideraron arritmias malignas la fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sin pulso y el bloqueo auriculoventricular de 3° grado o de 2° grado Mobitz II. Se clasificaron como shock cardiogénico aquellos pacientes que desarrollaron hipotensión e hipoperfusión de múltiples órganos secundario a fallo de bomba cardíaca. El sangrado se catalogó en función de los criterios del grupo TIMI (del inglés “*Thrombolysis In Myocardial Infarction*”): mayores (caída de los niveles de hemoglobina ≥ 5 g/dL ó descenso del hematocrito $\geq 15\%$, o sangrado intracraneal confirmado mediante técnica de imagen) y menores (caída de los niveles de hemoglobina entre 3-5g/dL, o sangrado espontáneo como hematuria, hematemesis o hemoptisis)⁴⁸.

4.6. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

No existen estudios previos que hayan comparado el efecto de un tratamiento intensivo de la glucemia sobre la reactividad plaquetaria respecto a uno convencional, por lo que el tamaño muestral se estableció siguiendo las recomendaciones para los estudios piloto¹¹⁷. Asumiendo que la desviación estándar del porcentaje de la agregación plaquetaria máxima con ADP 20 μ M mediante LTA (objetivo primario del estudio) es de 15 según estudios que han evaluado este parámetro, el estudio será capaz de detectar diferencias entre ambos tratamientos de un 10%, si las hay, con un 90% de potencia y un error α de 0.05 con 95 sujetos en total⁹⁹. Teniendo estos datos en cuenta, se necesitaron un mínimo de 48 pacientes por grupo (96 en total) para poder detectar diferencias, si las hay, entre ambas intervenciones.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida tanto de los datos clínicos como de los datos de laboratorio en cada paciente, se utilizó un cuaderno de recogida de datos, así como una base de datos en *Microsoft Access 2007*. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, ILL versión 15.0). Se compararon los parámetros de reactividad plaquetaria y su evolución temporal entre ambos grupos de tratamiento. Asimismo, se buscaron relaciones entre los datos de reactividad plaquetaria y los niveles de glucemia, el antecedente de DM o el control previo de la DM valorado mediante la HbA1c.

Se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables cuantitativas se expresaron mediante la media \pm

desviación estándar (DS) si cumplían la condición de normalidad o mediante la mediana y el rango intercuartílico (RI) si no cumplían dicha condición; las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas. La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaron una frecuencia esperada menor de 5. El “*t-test*” de Student se utilizó para comparar variables cuantitativas con dicotómicas. De no cumplir con la condición de normalidad, se utilizó el test no paramétricos de la “U” de Mann-Whitney. La asociación entre variables cuantitativas se determinó mediante la correlación de Pearson. Para el análisis multivariado, se construyeron modelos de regresión logística donde se incluyeron aquellas variables estadísticamente significativas en el análisis univariado que se consideraron clínicamente relevantes. Se consideraron como significativas diferencias encontradas con una probabilidad de error menor o igual a un 5% ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

Entre Marzo 2007 y Julio 2009 un total de 440 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 325 fueron excluidos, (63 por ser incluidos en otros estudios, 139 por la imposibilidad de realizar la medición de la función plaquetaria basal a las 24h durante días no laborables y 123 por no querer participar en el estudio). Por tanto, se incluyeron 115 pacientes, de los cuales 59 se asignaron aleatoriamente al grupo intensivo, mientras que 56 se asignaron al grupo convencional. De los 115 pacientes incluidos, 1 paciente fue aleatorizado sin cumplir los criterios de inclusión, 5 pacientes rechazaron continuar con el estudio y 5 pacientes fallecieron durante la hospitalización. Todos los resultados se obtuvieron mediante un análisis por intención de tratar. Los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio no presentaron diferencias significativas en cuanto a las variables clínicas basales, en comparación con los pacientes que no se incluyeron en el estudio.

5.1 CARACTERISTICAS BASALES

Las características clínicas y demográficas, así como los hallazgos angiográficos y de laboratorio más destacados, se muestran en las tablas 2 y 3. Respecto al grupo convencional, los pacientes asignados al grupo intensivo presentaron con mayor frecuencia SCACEST (55,9% vs. 37,5%, $p<0,05$) y niveles pico de CK mayores [977 (RI: 318-2096) vs. 502 (RI 165-1333), $p=0,03$]. En cuanto al resto de variables analizadas, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. Como dato destacado, todos los pacientes diabéticos incluidos presentaron una DM tipo II.

Tabla 2. Características demográficas en función del tratamiento hipoglucemiante asignado.

	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P
<i>CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS</i>			
Edad (años \pm DS)	66,9 \pm 12,0	67,5 \pm 12,2	0,77
Sexo masculino (N, %)	37 (62,7)	36 (64,3)	0,86
Peso (kg \pm DS)	79,7 \pm 14,0	80,1 \pm 14,4	0,89
IMC (kg/m ² \pm DS)	29,0 \pm 4,4	29,1 \pm 4,3	0,85
<i>FACTORES DE RIESGO (N, %)</i>			
Hipertensión arterial	40 (67,8)	42 (75,0)	0,39
Tabaquismo	20 (33,9)	15 (26,8)	0,41
Dislipemia	29 (49,2)	29 (51,8)	0,78
Historia familiar de cardiopatía isquémica	8 (13,6)	8 (14,3)	0,91
<i>HISTORIA DE DIABETES MELLITUS (N, %)</i>			
Diabetes mellitus	39 (66,1)	33 (60,0)	0,50
Años desde diagnóstico \pm DS	9,7 \pm 8,5	11,0 \pm 6,7	0,49
Tratamiento con insulina	12 (30,8)	13 (39,4)	0,44
Complicaciones microvasculares	10 (25,0)	10 (30,3)	0,40
<i>HISTORIA PREVIA (N, %)</i>			
Infarto de miocardio	13 (22,0)	13 (23,2)	0,88
ACTP	8 (13,6)	11 (19,6)	0,38
CABG	6 (10,2)	1 (1,8)	0,07
ACVA	2 (3,4)	0 (0,0)	0,26
Enfermedad vascular periférica	7 (11,9)	8 (14,3)	0,70
Insuficiencia renal crónica	5 (8,5)	4 (7,1)	0,53
<i>TRATAMIENTO PREVIO (N, %)</i>			
Ácido acetilsalicílico	19 (32,8)	21 (38,2)	0,55
Clopidogrel	6 (10,6)	7 (12,7)	0,69
Acenocumarol	3 (5,2)	0 (0,0)	0,13
Nitratos	3 (5,2)	8 (14,5)	0,09
Beta-bloqueantes	9 (15,5)	10 (18,2)	0,71
Ca ²⁺ antagonistas	8 (13,8)	9 (16,4)	0,70
IECA / ARA II	15 (25,9)	15 (27,3)	0,87
Estatinas	23 (39,7)	20 (36,4)	0,72

IMC: índice de masa corporal; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II.

Tabla 3. Hallazgos clínicos, de laboratorio y angiográficos más destacados, según el tratamiento hipoglucemiante asignado.

	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P
<i>PRESENTACION CLINICA</i>			
Tiempo inicio síntomas - aleatorización (h ± DS)	13,6 ± 7,1	13,8 ± 6,7	0,97
Tiempo ingreso en UCIC - aleatorización (h ± DS)	8,3 ± 7,4	7,6 ± 6,5	0,79
SCACEST (N, %)	33 (55,9)	21 (37,5)	0,05
Clase Killip ≥ 2 (N, %)	23 (39,0)	24 (43,6)	0,61
GRACE ≥ 140 (N, %)	37 (62,7)	33 (60,0)	0,77
FEVI (% ± DS)	50,8 ± 12,9	51,6 ± 15,3	0,78
Infarto de miocardio anterior (N, %)	15 (25,4)	8 (14,5)	0,15
<i>DATOS DE LABORATORIO</i>			
Recuento plaquetario (1,000/mm ³ ± DS)	214,9 ± 85,1	229,3 ± 56,7	0,29
Hematocrito (% ± DS)	38,8 ± 5,7	38,5 ± 6,3	0,73
Glucemia (mg/dL, mediana [RI])	181 (152-243)	180 (140-223)	0,92
Creatinina (mg/dL ± DS)	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,5	0,65
Cistatina C (mg/dL ± DS)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,93
Aclaramiento de creatinina (ml/min ± DS)*	76,1 ± 33,7	77,2 ± 32,6	0,85
Proteína-C reactiva (mg/L ± DS)	4,3 ± 5,6	3,5 ± 5,3	0,44
HbA1c (% ± DS)	7,3 ± 1,7	7,4 ± 1,8	0,64
CK pico (UI/L, mediana [RI])	977 (318-2096)	502 (165-1333)	0,03
Troponina I pico (ng/mL, mediana [RI])	25,7 (5,9-79,9)	16,1 (4,8-33,3)	0,08
<i>HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS</i>			
Coronariografía (N, %)	58 (98,3)	54 (96,4)	0,47
Tiempo inicio síntomas - coronariografía (h ± DS)	16,1 ± 14,5	19,1 ± 14,2	0,32
Nº arterias con estenosis significativas (N ± DS)**	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8	0,97
Arteria responsable del infarto (N, %)			
Descendente anterior	33 (55,9)	33 (60,0)	0,66
Circunfleja	26 (44,1)	30 (54,5)	0,26
Coronaria derecha	30 (50,8)	35 (63,6)	0,17
Tronco coronario izquierdo	2 (3,4)	1 (1,8)	0,53
Safena / Arteria mamaria interna	3 (5,1)	2 (3,6)	0,53
No estenosis significativas	6 (10,2)	1 (1,8)	0,07
Enfermedad multivaso (N, %)**	31 (52,5)	33 (60,0)	0,42

UCC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CK: creatinquinasa.

*Definido según la fórmula de Crockcroft & Gault¹¹⁸. **Si estenosis ≥ 70%. ***Lesión de 2 ó más vasos.

5.2 MANEJO HOSPITALARIO

La tabla 4 muestra las características más importantes acerca del manejo hospitalario de los pacientes. Como se puede comprobar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento cardiológico recibido.

Respecto a los niveles de glucemia, se observaron diferencias significativas en el manejo con uno y otro protocolo (figura 10). El grupo intensivo presentó un mejor control de la glucemia en las primeras 24h con respecto al convencional (115mg/dL, RI: 90-152 vs. 157mg/dL, RI: 129-210; $p<0,001$), manteniéndose esta diferencia hasta el alta hospitalaria (103mg/dL, RI: 87-130 vs. 141mg/dL, RI: 122-202; $p<0,001$). Aunque el tiempo en el que se alcanzó la glucemia objetivo (definido como dos glucemias seguidas en rango) fue similar en ambos protocolos ($7,8 \pm 2,1$ h en el grupo intensivo vs. $8,3 \pm 2,5$ h en el convencional; $p=NS$), lo más importante es que el 78,0% de los pacientes del grupo intensivo se mantuvieron en el rango objetivo desde entonces, en comparación con el 60,7% del grupo convencional ($p=0,04$). El número de unidades internacionales (UI) de insulina requeridas las primeras 24h fue significativamente mayor en el grupo intensivo que en el convencional ($58,8 \pm 38,4$ vs. $18,2 \pm 12,6$; $p<0,001$). Todos los pacientes del grupo intensivo recibieron insulina para alcanzar la glucemia objetivo, precisándolo únicamente el 67% del grupo convencional. El número de determinaciones de glucemia capilar fue superior en el grupo intensivo durante las primeras 24h ($16,7 \pm 4,0$ vs. $6,7 \pm 1,4$; $p<0,001$). El principal evento adverso del control intensivo de la glucemia fue el número de episodios de hipoglucemia (glucemia <60 mg/dL), significativamente más frecuentes que en el grupo convencional (37,1% vs. 1,7%; $p<0,001$). No obstante, únicamente se registraron 2 episodios de hipoglucemia severa (<40 mg/dL), ambos en el grupo intensivo.

Tabla 4. Manejo hospitalario, según el tratamiento hipoglucemiante asignado.

	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P
<i>INTERVENCIONISMO CORONARIO (N, %)</i>			
Fibrinólisis	8 (13,6)	5 (9,1)	0,45
ACTP simple	2 (3,4)	1 (1,8)	0,53
ACTP + BMS	11 (18,6)	9 (16,4)	0,75
ACTP + DES	25 (42,4)	23 (41,8)	0,95
CABG	3 (5,1)	6 (10,9)	0,21
No revascularización	12 (20,3)	11 (20,0)	0,96
<i>CONTROL DE LA GLUCEMIA</i>			
Tiempo hasta alcanzar glucemia objetivo (h \pm DS)	7,8 \pm 2,1	8,3 \pm 2,5	0,21
Pacientes en rango desde que alcanzaron objetivo (N, %)	46 (78,0)	34 (60,7)	0,04
Glucemia a las 24hr (mg/dL, mediana [RI])	115 (90-152)	157 (129-210)	<0,001
Glucemia al alta hospitalaria (mg/dL, mediana [RI])	103 (87-130)	141 (122-202)	<0,001
Insulina, primeras 24h (IU \pm DS)	58,8 \pm 38,4	18,2 \pm 12,6	<0,001
Nº glucemias capilares, primeras 24h \pm DS	16,7 \pm 4,0	6,7 \pm 1,4	<0,001
Glucemia <60mg/dL (N, %)	22 (37,3)	1 (1,7)	<0,001
Hipoglucemia severa (<40mg/dL; N, %)	2 (3,4)	0 (0,0)	0,26
<i>TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO</i>			
Acido acetilsalicílico	58 (98,3)	52 (94,5)	0,28
Clopidogrel	49 (83,1)	47 (85,5)	0,73
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	33 (55,9)	34 (61,8)	0,52
Heparina no fraccionada	27 (45,8)	23 (42,6)	0,74
Heparina de bajo peso molecular	30 (50,8)	29 (53,7)	0,76
Acenocumarol	8 (14,0)	3 (5,8)	0,12
Nitratos	52 (88,1)	52 (94,5)	0,23
Beta-bloqueantes	44 (74,6)	44 (80,0)	0,49
Ca ²⁺ antagonistas	6 (10,2)	2 (3,6)	0,17
IECA / ARA II	49 (83,1)	47 (85,5)	0,73
Estatinas	57 (96,6)	50 (90,9)	0,21
Soporte vasoactivo	4 (6,8)	8 (14,5)	0,18
Uso de BCIAo	2 (3,4)	6 (10,9)	0,11

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; BMS: stent metálico; DES: stent farmacoactivo; CABG: cirugía de revascularización coronaria; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; BCIAo: balón de contrapulsación intra-aórtico.

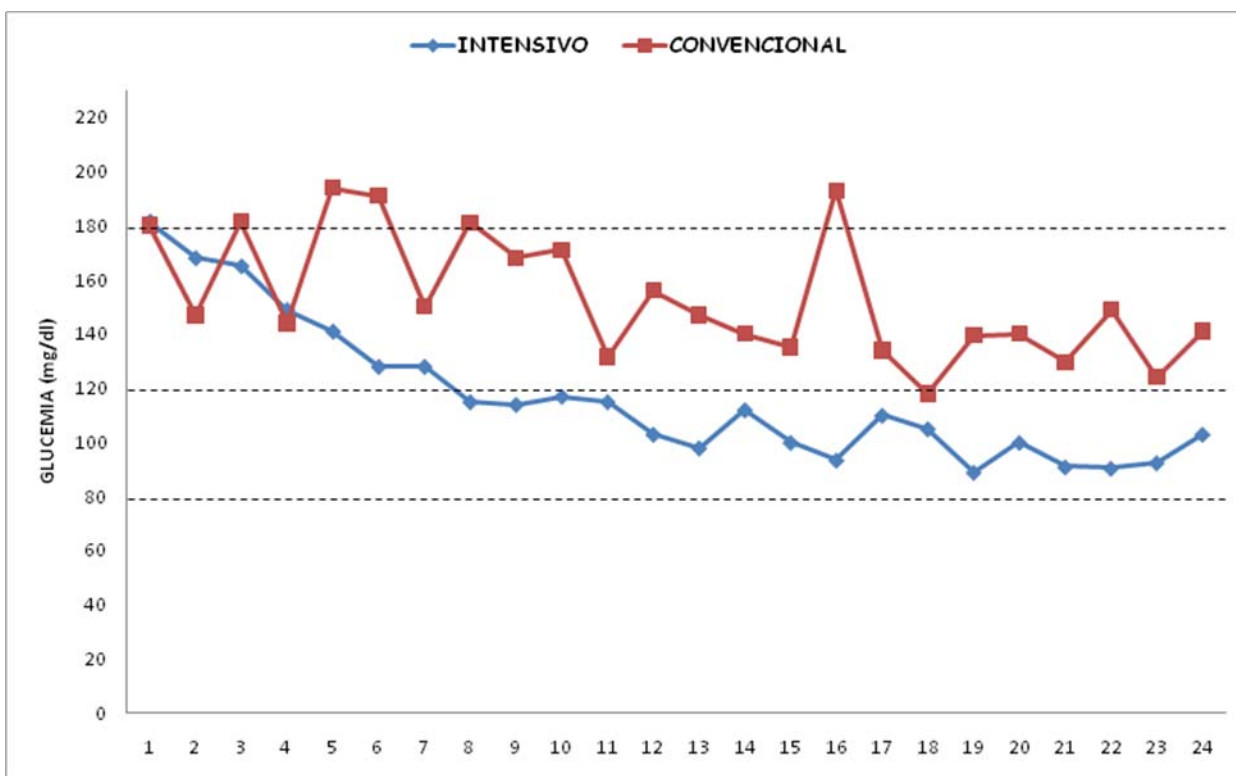


Figura 10. Mediana de glucemias durante las primeras 24hr. Se puede observar como el grupo de tratamiento intensivo consigue un control de la glucemia más eficaz y mantenido en el tiempo que el grupo de tratamiento convencional.

5.3 EVENTOS CLINICOS

Las principales complicaciones que se registraron durante el ingreso hospitalario se reflejan en la tabla 5. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los eventos clínicos estudiados. Ninguno de los pacientes del estudio presentó complicaciones mecánicas, ictus, trombosis del stent o sangrados fatales.

Tabla 5. Complicaciones durante el ingreso hospitalario, según el tratamiento hipogluceminate asignado.

	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P
<i>EVENTOS CLINICOS (N, %)</i>			
Muerte	2 (4,0)	3 (5,7)	0,53
Reinfarto	2 (4,0)	3 (5,7)	0,53
Necesidad de nueva revascularización	1 (1,7)	3 (5,7)	0,28
Shock cardiogénico	1 (1,7)	5 (9,1)	0,09
Taquicardia / Fibrilación Ventricular	1 (1,7)	2 (3,6)	0,47
Bloqueo AV 2°/3° grado	2 (3,4)	3 (5,5)	0,47
Sangrado mayor*	1 (1,7)	2 (3,6)	0,47
Sangrado menor*	3 (5,1)	5 (9,1)	0,32
Días estancia UCIC (mediana, RI)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,61
Días estancia hospital (mediana, RI)	7 (6-11)	7 (6-9)	0,89

AV: auriculoventricular; UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos.

*Según los criterios del grupo TIMI¹¹⁹.

5.4. ANALISIS DE LA FUNCION PLAQUETARIA

Los resultados de la agregación y activación plaquetaria, así como de la expresión de P-selectina y GP IIb/IIIa se exponen en la tabla 6. Todos los datos de función plaquetaria presentaron una distribución normal. En la muestra basal, previa al inicio del tratamiento asignado, no se objetivaron diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguno de los parámetros a estudio.

5.4.1. FUNCIÓN PLAQUETARIA A LAS 24H DE LA ALEATORIZACIÓN

Transcurridas las primeras 24h del inicio del tratamiento, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el parámetro más

importante del objetivo primario del estudio, el porcentaje máximo de agregación tras estímulo con ADP 20 μ M ($28,9 \pm 22,6\%$ en el brazo intensivo vs. $31,9\% \pm 22,7\%$ en el convencional; $p = 0,23$). No obstante, y tras ajustar por aquellas variables que presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado (tipo de SCA y pico de CK), se encontró una reducción estadísticamente significativa en el grupo intensivo de la reactividad plaquetaria al estimular las plaquetas con TRAP 25 μ M ($41,9 \pm 24,3\%$ vs. $48,3 \pm 24,4\%$; $p < 0,05$), en la expresión de P-selectina ($47,9 \pm 20,9\%$ vs. $56,8 \pm 21,6\%$; $p < 0,05$) y en la activación del receptor GP IIb/IIIa ($32,9 \pm 25,8\%$ vs. $44,7 \pm 29,1\%$; $p < 0,05$), en comparación con el grupo convencional.

5.4.2. FUNCIÓN PLAQUETARIA AL ALTA HOSPITALARIA

La evaluación al alta hospitalaria de la agregación máxima tras estímulo con ADP 20 μ M mostró una reducción estadísticamente significativa en el grupo de manejo intensivo con respecto al manejo convencional ($47,9 \pm 13,2\%$ vs. $59,1 \pm 17,3\%$; $p = 0,002$), tras ajustar por aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado (tipo de SCA y pico de CK). De manera similar, la agregación máxima tras estímulo con ADP 5 μ M, colágeno 6 μ g/ml, epinefrina 20 μ M y TRAP 25 μ M fue significativamente menor tras tratamiento intensivo ($p < 0,05$ para todos los test, tabla 6). Además, el análisis de la activación plaquetaria evaluado mediante el IRP y la expresión en la superficie plaquetaria de P-selectina y la activación del receptor GP IIb/IIIa también presentó una reducción significativa con el manejo intensivo en comparación con el convencional ($p < 0,05$ para todos los test). Las figuras 11 y 12 muestran el efecto de una insulinización intensiva precoz en comparación con el manejo convencional en todos los parámetros de reactividad plaquetaria medidos al alta hospitalaria.

Tabla 6. Análisis de la función plaquetaria, según el tratamiento hipoglucemiante asignado.

	BASAL			24 HR			ALTA		
	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P	GRUPO INTENSIVO (n = 59)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 56)	P
AGREGACIÓN PLAQUETARIA									
ADP 5 mM (% ± DS)	23,2 ± 24,3	23,8 ± 24,2	0,89	15,2 ± 15,5	20,3 ± 17,8	0,06	30,3 ± 12,8	40,1 ± 18,8	0,01
ADP 20 µM (% ± DS)	34,0 ± 28,1	34,2 ± 30,3	0,97	28,9 ± 22,6	31,9 ± 22,7	0,23	47,9 ± 13,2	59,1 ± 17,3	0,002
Colágeno 6 µg/ml (% ± DS)	25,6 ± 30,6	28,3 ± 29,8	0,66	18,3 ± 20,4	25,9 ± 24,8	0,11	34,1 ± 21,4	45,5 ± 25,8	0,04
Epinefrina 20 µM (% ± DS)	18,5 ± 22,6	20,2 ± 22,9	0,72	14,1 ± 15,4	19,4 ± 17,6	0,07	30,1 ± 16,6	39,3 ± 22,0	0,05
TRAP 25 µM (% ± DS)	48,8 ± 26,3	44,3 ± 30,4	0,42	41,9 ± 24,3	48,3 ± 24,4	0,05	64,1 ± 11,2	69,2 ± 12,3	0,03
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA									
IRP (% ± DS)	64,2 ± 23,4	63,3 ± 20,7	0,88	56,4 ± 26,7	55,6 ± 27,8	0,45	47,4 ± 19,4	56,6 ± 21,9	0,05
Expresión de GpIIb/IIIa (% ± DS)	39,0 ± 31,5	45,0 ± 32,5	0,33	32,9 ± 25,8	44,7 ± 29,1	0,05	46,6 ± 20,4	55,5 ± 23,5	0,04
Expresión de P-Selectina (% ± DS)	59,0 ± 23,2	59,7 ± 22,5	0,88	47,9 ± 20,9	56,8 ± 21,6	0,05	48,7 ± 20,9	57,4 ± 21,2	0,02

ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).

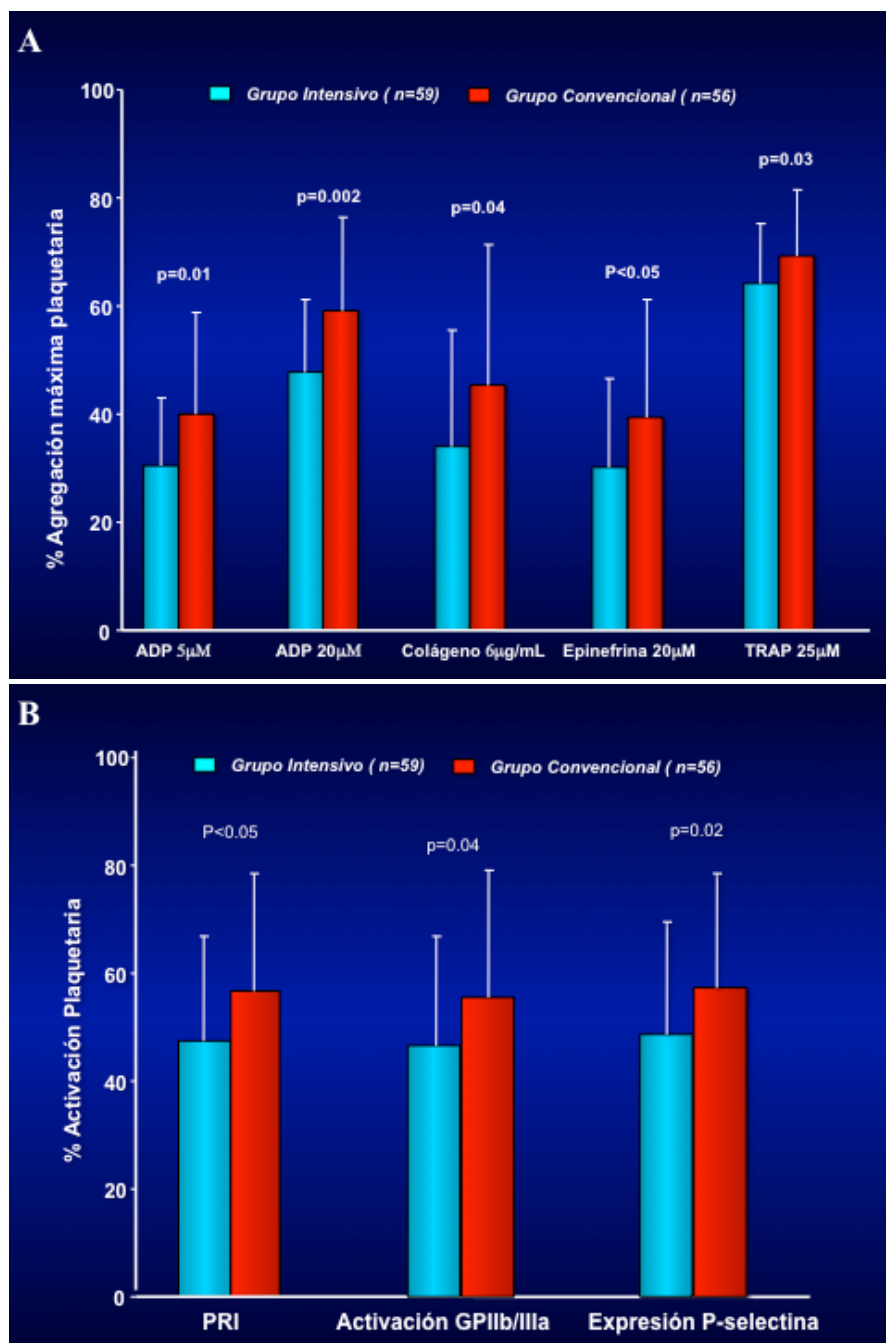


Figura 11. **A.** Porcentaje de agregación plaquetaria máxima al alta hospitalaria en función del tratamiento hipoglucemiante asignado, tras estímulo con ADP 5 y 20µM, colágeno 6µg/ml, epinefrina 20µM y TRAP 25µM. **B.** Activación plaquetaria al alta hospitalaria en función del tratamiento asignado, evaluada mediante el Índice de Reactividad Plaquetaria (PRI) y la expresión en la superficie plaquetaria de P-selectina y GP IIb/IIIa.

5.4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES NO TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA GP IIB/IIIA

Dado que la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa conlleva una profunda inhibición de la reactividad plaquetaria, el hipotético efecto que produce la insulinización intensiva sobre un protocolo convencional puede estar enmascarado por dicha situación. Así, se decidió estudiar la hipótesis del estudio en el subgrupo de pacientes que no fueron tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa a las 24 horas de la aleatorización. En total, 71 pacientes fueron evaluados (40 en el grupo intensivo y 31 en el convencional). No se objetivaron diferencias en las características demográficas, clínicas, angiográficas ni de tratamiento en esta cohorte. En este grupo, la agregación máxima tras ADP 20 μ M fue significativamente menor tras insulinización intensiva con respecto al manejo convencional ($37,5 \pm 18,9\%$ vs. $46,9 \pm 15,1\%$; $p = 0,03$). Del mismo modo, la evaluación de otros test de agregación y activación plaquetaria revelaron una reducción estadísticamente significativa en el grupo intensivo (ADP 5 μ M: $20,0 \pm 14,9\%$ vs. $30,6 \pm 16,1\%$, $p = 0,01$; colágeno 6 μ g/mL: $23,4 \pm 20,5\%$ vs. $39,7 \pm 23,1\%$, $p = 0,03$; epinefrina 20 μ M: $18,9 \pm 15,2\%$ vs. $28,2 \pm 16,6\%$, $p = 0,04$; TRAP 25 μ M: $52,2 \pm 20,1\%$ vs. $64,0 \pm 12,1\%$, $p = 0,02$; IRP: $50,8 \pm 21,8\%$ vs. $66,7 \pm 19,8\%$, $p = 0,04$; expresión de GP IIb/IIIa: $36,4 \pm 24,8\%$ vs. $55,0 \pm 24,9\%$, $p = 0,02$; expresión de P-selectina: $46,4 \pm 21,9\%$ vs. $58,8 \pm 23,0\%$, $p = 0,04$). La figura 12 muestra el efecto a las 24 horas del comienzo de la insulinización intensiva sobre la reactividad plaquetaria con respecto al manejo convencional en los pacientes no tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa.

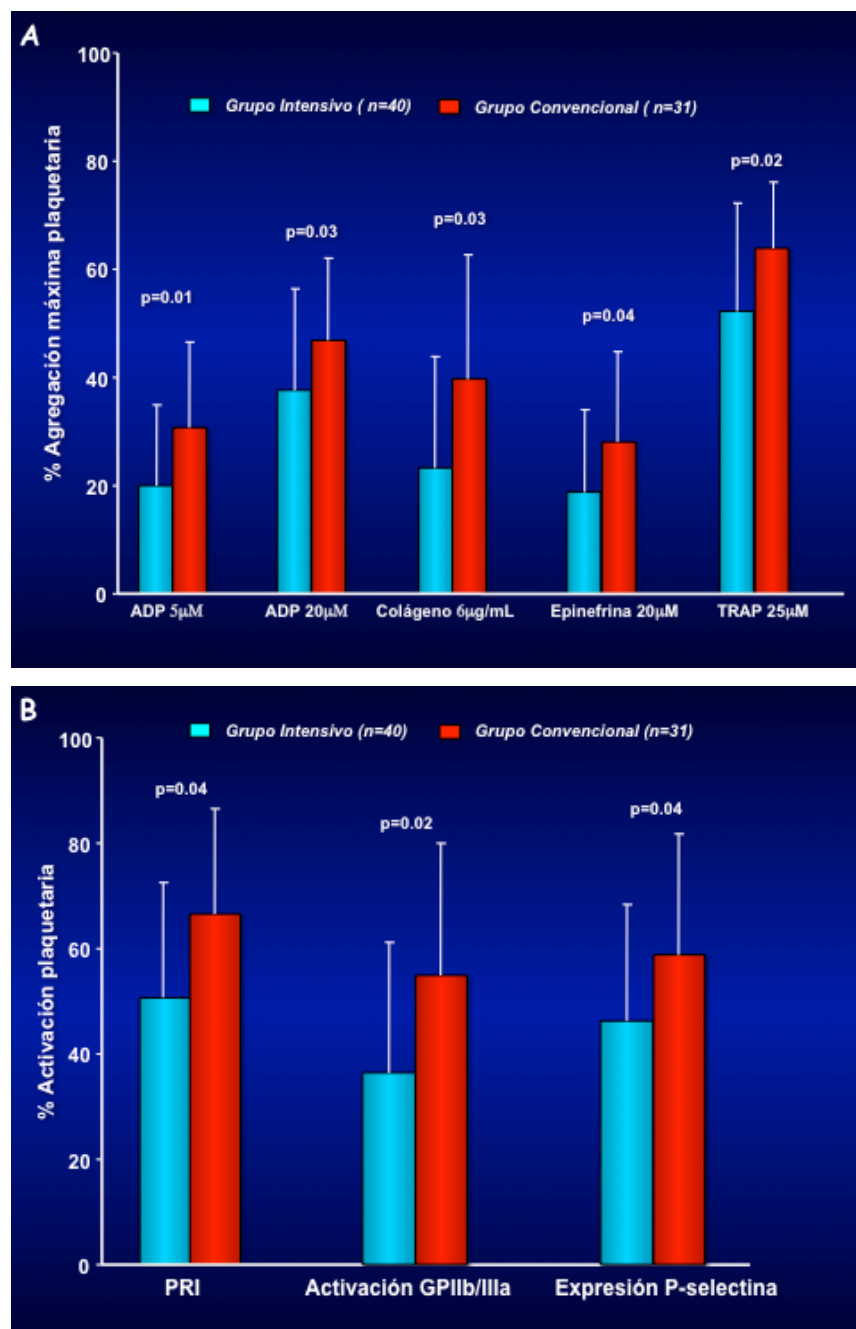


Figura 12. Pacientes no tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa a las 24 horas de la aleatorización. **A.** Porcentaje de agregación máxima plaquetaria según el tratamiento asignado, tras estímulo con ADP 5 y 20 μ M, colágeno 6 μ g/ml, epinefrina 20 μ M y TRAP 25 μ M. **B.** Activación plaquetaria según el tratamiento asignado, evaluada mediante el Índice de Reactividad Plaquetaria (PRI) y la expresión de P-selectina y GP IIb/IIIa.

5.4.4. SUBGRUPO DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS Y UN MAL CONTROL DIABÉTICO PREVIO

Se evaluó la reactividad plaquetaria en función del tratamiento hipoglucemiante asignado en la cohorte de pacientes con el diagnóstico de DM en el momento de la aleatorización (n=73), comparándose con la de los pacientes sin DM (n=42), para conocer si la insulinización intensiva precoz tenía efectos diferentes en función del antecedente de DM. Además, se decidió analizar si la presencia de un mal control de las cifras de glucemia previo al episodio isquémico que provocó el ingreso hospitalario (mediante la valoración de la HbA1c, punto de corte: 6,5%) influía en la respuesta del tratamiento insulínico con respecto a la reactividad plaquetaria (tablas 7-10).

Antecedente de Diabetes Mellitus

Las tablas 7 y 8 muestran el análisis de la reactividad plaquetaria en función del antecedente de DM. No se objetivaron diferencias en los parámetros basales de ambos subgrupos. A las 24h de la aleatorización, la reactividad plaquetaria en pacientes con antecedentes de DM fue menor en el grupo de manejo intensivo que en el convencional para la mayoría de los test analizados, aunque no se alcanzó la significación estadística salvo en la medición de P-selectina ($49,6 \pm 20,8\%$ vs. $56,8 \pm 24,3\%$; $p = 0,02$). Los pacientes sin antecedente de DM no presentaron diferencias significativas a las 24h de la aleatorización.

La reactividad plaquetaria al alta en pacientes con antecedentes de DM se redujo significativamente tras la insulinización intensiva con respecto al tratamiento convencional para la mayoría de los parámetros estudiados (ADP 20 μ M: $46,5 \pm 13,1\%$ vs. $58,5 \pm 18,6\%$, $p = 0,005$; IRP: $47,1 \pm 19,6\%$ vs. $60,6 \pm 21,0\%$, $p = 0,01$; activación de GP IIb/IIIa: $43,8 \pm$

Tabla 7. Análisis de la función plaquetaria en la cohorte de pacientes con antecedentes de DM

	BASAL				24 HR				ALTA			
	GRUPO INTENSIVO (n = 39)	CONVENCIONAL (n = 33)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 39)	CONVENCIONAL (n = 33)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 39)	CONVENCIONAL (n = 33)	P	
AGREGACIÓN PLAQUETARIA (%)												
ADP 5 μ M (% \pm DS)	24,5 \pm 25,8	24,3 \pm 25,1	0,97		13,5 \pm 15,5	18,6 \pm 17,8	0,22		28,6 \pm 12,2	40,4 \pm 19,9	0,01	
ADP 20 μ M (% \pm DS)	32,9 \pm 29,0	34,6 \pm 31,0	0,82		24,9 \pm 22,8	30,1 \pm 23,0	0,37		46,5 \pm 13,1	58,5 \pm 18,6	0,005	
Colágeno 6 μ g/ml (% \pm DS)	25,6 \pm 29,7	30,5 \pm 29,2	0,50		18,7 \pm 20,9	25,9 \pm 25,7	0,22		32,4 \pm 21,7	42,5 \pm 29,4	0,14	
Epinefrina 20 μ M (% \pm DS)	19,8 \pm 23,4	23,3 \pm 24,6	0,56		11,9 \pm 14,4	19,3 \pm 17,9	0,08		29,3 \pm 16,9	39,7 \pm 25,2	0,07	
TRAP 25 μ M (% \pm DS)	46,8 \pm 28,6	44,3 \pm 29,6	0,72		38,7 \pm 25,8	46,8 \pm 24,0	0,21		63,3 \pm 11,0	67,5 \pm 13,7	0,21	
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (%)												
IRP (% \pm DS)	60,7 \pm 24,7	64,9 \pm 17,8	0,41		58,1 \pm 27,9	55,7 \pm 27,6	0,73		47,1 \pm 19,6	60,6 \pm 21,0	0,01	
Expresión de GpIIb/IIIa (% \pm DS)	40,3 \pm 33,9	47,4 \pm 30,6	0,36		30,1 \pm 24,9	47,5 \pm 31,5	0,21		43,8 \pm 20,7	57,9 \pm 22,7	0,02	
Expresión de P-Selectina (% \pm DS)	55,3 \pm 24,8	59,9 \pm 23,8	0,43		49,6 \pm 20,8	56,8 \pm 24,3	0,02		46,2 \pm 21,1	57,2 \pm 20,3	0,05	
ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).												

Tabla 8. Análisis de la función plaquetaria en la cohorte de pacientes sin antecedentes de DM

	BASAL				24 HR				ALTA			
	GRUPO INTENSIVO (n = 20)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 22)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 20)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 22)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 20)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 22)	P	
AGREGACIÓN PLAQUETARIA (%)												
ADP 5 µM (% ± DS)	20,7 ± 21,6	23,1 ± 23,4	0,75		19,3 ± 15,0	22,5 ± 18,3	0,60		34,3 ± 13,7	39,6 ± 17,7	0,34	
ADP 20 µM (% ± DS)	35,9 ± 27,1	33,6 ± 29,8	0,80		38,3 ± 19,7	33,7 ± 22,7	0,54		50,8 ± 13,3	59,8 ± 15,9	0,09	
Colágeno 6 µg/ml (% ± DS)	25,7 ± 33,3	24,7 ± 31,3	0,92		17,0 ± 19,8	24,4 ± 24,1	0,36		37,6 ± 20,9	49,4 ± 20,3	0,11	
Epinefrina 20 µM (% ± DS)	16,1 ± 21,3	14,9 ± 19,3	0,88		19,1 ± 16,7	19,1 ± 17,8	0,99		31,8 ± 16,2	38,7 ± 17,7	0,26	
TRAP 25 µM (% ± DS)	52,3 ± 21,8	44,4 ± 32,5	0,38		49,3 ± 19,0	50,3 ± 26,2	0,90		65,9 ± 11,7	71,6 ± 10,2	0,14	
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (%)												
IRP (% ± DS)	71,4 ± 19,2	61,7 ± 24,7	0,17		52,4 ± 24,0	52,7 ± 27,4	0,97		48,2 ± 19,5	51,4 ± 22,5	0,66	
Expresión de GpIIb/IIIa (% ± DS)	36,5 ± 26,5	41,4 ± 35,6	0,62		39,4 ± 27,6	39,7 ± 25,9	0,98		52,4 ± 19,2	52,6 ± 24,8	0,97	
Expresión de P-Selectina (% ± DS)	66,8 ± 17,7	59,4 ± 21,0	0,24		43,4 ± 21,4	56,9 ± 18,6	0,07		54,0 ± 20,1	57,7 ± 22,6	0,62	

ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).

Tabla 9. Análisis de la función plaquetaria en la cohorte de pacientes con HbA1c $\geq 6,5$

	BASAL				24 HR				ALTA			
	GRUPO INTENSIVO (n = 37)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 30)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 37)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 30)	P		GRUPO INTENSIVO (n = 37)	GRUPO CONVENCIONAL (n = 30)	P	
AGREGACIÓN PLAQUETARIA (%)												
ADP 5 μ M (% \pm DS)	16,6 \pm 25,9	18,8 \pm 22,7	0,21		13,5 \pm 16,5	15,6 \pm 15,3	0,61		29,1 \pm 11,6	41,4 \pm 19,5	0,008	
ADP 20 μ M (% \pm DS)	35,3 \pm 30,2	27,8 \pm 28,8	0,33		24,4 \pm 23,2	25,4 \pm 21,2	0,86		46,1 \pm 22,3	60,4 \pm 20,0	0,004	
Colágeno 6 μ g/ml (% \pm DS)	29,2 \pm 30,7	25,5 \pm 27,0	0,62		18,8 \pm 20,8	21,9 \pm 23,2	0,58		34,6 \pm 22,4	48,6 \pm 26,8	0,04	
Epinefrina 20 μ M (% \pm DS)	21,5 \pm 23,7	18,9 \pm 23,1	0,66		10,8 \pm 14,5	17,0 \pm 15,6	0,12		29,0 \pm 18,4	40,9 \pm 22,0	0,03	
TRAP 25 μ M (% \pm DS)	49,9 \pm 28,7	38,6 \pm 29,2	0,13		39,4 \pm 25,1	42,8 \pm 27,1	0,64		64,1 \pm 12,3	68,6 \pm 12,0	0,18	
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (%)												
IRP (% \pm DS)	61,1 \pm 25,1	66,2 \pm 19,2	0,35		56,4 \pm 26,7	55,6 \pm 27,8	0,88		47,8 \pm 19,9	57,0 \pm 21,3	0,09	
Expresión de GpIIb/IIIa (% \pm DS)	44,9 \pm 33,4	43,3 \pm 28,4	0,83		34,6 \pm 27,8	41,6 \pm 28,4	0,34		46,0 \pm 20,9	56,5 \pm 22,3	0,07	
Expresión de P-Selectina (% \pm DS)	55,6 \pm 24,7	56,0 \pm 24,7	0,95		45,9 \pm 20,7	51,3 \pm 24,4	0,36		46,2 \pm 20,2	55,2 \pm 22,5	0,12	

ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).

Tabla 10. Análisis de la función plaquetaria en la cohorte de pacientes con HbA1c <6,5

	BASAL				P	24 HR				P	ALTA				P
	GRUPO INTENSIVO		GRUPO CONVENCIONAL			GRUPO INTENSIVO		GRUPO CONVENCIONAL			GRUPO INTENSIVO		GRUPO CONVENCIONAL		
	(n = 20)	(n = 20)	(n = 22)	(n = 22)		(n = 20)	(n = 20)	(n = 22)	(n = 22)		(n = 20)	(n = 20)	(n = 22)	(n = 22)	
AGREGACIÓN PLAQUETARIA (%)															
ADP 5 µM (% ± DS)	18,4 ± 21,3		28,8 ± 24,9		0,15	19,1 ± 13,2		26,2 ± 19,9		0,20	33,5 ± 14,9		38,1 ± 18,7		0,44
ADP 20 µM (% ± DS)	33,4 ± 24,9		40,9 ± 30,8		0,38	38,9 ± 18,7		39,5 ± 23,2		0,93	52,1 ± 14,5		57,3 ± 12,8		0,27
Colágeno 6 µg/ml (% ± DS)	20,6 ± 30,8		31,9 ± 34,1		0,28	18,3 ± 20,4		30,9 ± 26,5		0,11	33,9 ± 20,4		43,3 ± 23,6		0,24
Epinefrina 20 µM (% ± DS)	14,1 ± 20,4		21,5 ± 23,7		0,31	21,5 ± 15,0		22,8 ± 20,3		0,83	31,2 ± 12,5		37,3 ± 23,1		0,34
TRAP 25 µM (% ± DS)	48,5 ± 22,2		50,2 ± 31,2		0,83	47,8 ± 22,8		55,7 ± 20,3		0,28	64,3 ± 9,6		70,0 ± 13,4		0,16
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA (%)															
IRP (% ± DS)	69,1 ± 19,9		58,9 ± 22,5		0,13	56,3 ± 24,6		58,3 ± 24,9		0,81	46,9 ± 19,8		57,2 ± 23,3		0,18
Expresión de GpIIb/IIIa (% ± DS)	30,0 ± 25,1		35,0 ± 37,0		0,33	39,2 ± 22,3		48,5 ± 31,4		0,14	47,7 ± 20,7		52,8 ± 25,8		0,53
Expresión de P-Selectina (% ± DS)	65,4 ± 19,9		64,1 ± 19,2		0,83	50,9 ± 21,7		63,9 ± 16,8		0,06	53,7 ± 22,6		57,2 ± 23,3		0,18
ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).															

ADP: adenosina difosfato; TRAP: Thrombin Receptor-Activated Peptide ; IRP: Índice de Reactividad Plaquetaria (vía P2Y12).

20,7% vs. $57,9 \pm 22,7\%$, $p = 0,02$; expresión de P-selectina: $46,2 \pm 21,1\%$ vs. $57,2 \pm 20,3\%$, $p < 0,05$). En el grupo de pacientes sin antecedentes de DM las diferencias fueron mucho menores y no alcanzaron la significación estadística.

Hemoglobina glucosilada (HbA1c)

Las tablas 9 y 10 muestran el análisis de la reactividad plaquetaria en función de los niveles de HbA1c al ingreso, utilizando como punto de corte 6,5%. En total, 67 pacientes presentaron niveles iguales o superiores a 6,5%, mientras que 45 los presentaron inferiores. En 3 pacientes no se pudo evaluar este parámetro.

A las 24h de la aleatorización no se objetivaron diferencias significativas en la reactividad plaquetaria en ninguno de los dos grupos. No obstante, al alta hospitalaria, la reactividad plaquetaria fue menor tras un manejo intensivo en el subgrupo peor controlado ($HbA1c \geq 6,5\%$), alcanzando la significación estadística en el objetivo primario del estudio (ADP 20 μ M: $46,1 \pm 22,3\%$ vs. $60,4 \pm 20,0\%$, $p = 0,004$).

5.4.5. FUNCIÓN PLAQUETARIA Y NIVELES DE GLUCEMIA E INSULINA

Por último, se analizó la correlación entre los niveles de glucosa e insulina con la reactividad plaquetaria. Debido a la variabilidad existente en el tratamiento antiagregante en los diferentes momentos del estudio, se decidió evaluar esta correlación únicamente en el subgrupo de pacientes con una terapia antiagregante más homogénea, esto es, aquellos que presentaron un SCACEST y que previo a su alta hospitalaria estaban tratados con

aspirina 100mg y clopidogrel 75mg diarios. De esta forma, se analizaron los datos de 48 pacientes. La correlación entre los niveles de glucemia y el porcentaje máximo de agregación plaquetaria tras estímulo con ADP 20 μ M resultó ser muy débil ($r = 0,02$; $p = 0,88$), al igual que con el resto de los test de reactividad plaquetaria evaluados. Por otro lado, los niveles de insulina en sangre se correlacionaron débilmente y en sentido negativo con la agregación máxima plaquetaria tras estímulo con ADP 20 μ M ($r = -0,29$; $p = 0,03$). El resto de correlaciones de los niveles de insulina con otros parámetros de reactividad plaquetaria fueron muy débiles y sin alcanzar la significación estadística (figura 13).

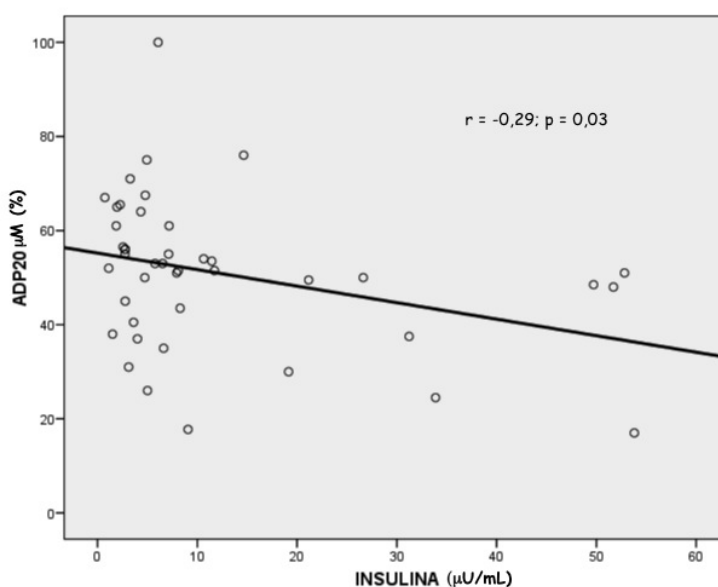


Figura 13. Correlación entre los niveles de insulina en sangre y el porcentaje de agregación máxima tras estímulo con ADP 20 μ M. Como se puede observar, ambos parámetros presentan una débil correlación negativa.

6. DISCUSIÓN

Resultados globales

Este es el primer estudio que muestra como la administración de un tratamiento intensivo con insulina (con una glucemia objetivo entre 80 y 120mg/dL) desde las primeras horas de evolución de un SCA en pacientes con hiperglucemia se asocia a una disminución de la reactividad plaquetaria, en comparación con un protocolo convencional. Este efecto se evidenció al alta hospitalaria, momento en el que la práctica mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento con doble antiagregación (aspirina y clopidogrel). Interesantemente, la reducción de la reactividad plaquetaria se objetivó a través de una amplia variedad de parámetros de función plaquetaria, lo que sugiere que son múltiples las vías de señalización de la plaqueta que se hayan influenciadas por la estrategia de insulinización intensiva precoz. De hecho, estudios en voluntarios sanos ya habían postulado como la insulina interfería en la cascada de señalización intracelular de la plaqueta, en concreto inhibiendo la disminución de AMPc producida por la activación del receptor dependiente de ADP P2Y₁₂¹⁰¹. En consistencia con estos hallazgos previos, los resultados de nuestro estudio muestran como la activación plaquetaria dependiente del receptor de ADP P2Y₁₂ se reduce al administrar un tratamiento intensivo con insulina. Las vías independientes del receptor de ADP como la activación plaquetaria a través de los receptores del colágeno, epinefrina, trombina o la expresión de receptores como la P-selectina también se encuentran reducidas en nuestro estudio tras la administración de la terapia intensiva con insulina. El mecanismo por el cual sucede esta inhibición ADP-independiente es desconocido, aunque se ha postulado que el receptor plaquetario de insulina ISR-1 se encuentre relacionado con el resto de receptores plaquetarios a través de

segundos mensajeros como la movilización del calcio intracelular, la proteína kinasa C ó el propio AMPc, este último a través de los receptores adrenérgicos de manera similar a la vía dependiente de ADP^{97, 101, 120}. En relación al receptor ISR-1, se han reportado polimorfismos genéticos asociados a una mayor reactividad plaquetaria y que podrían estar relacionados con los mecanismos de resistencia a antiagregantes como la aspirina o el clopidogrel^{121, 122}.

A pesar de que la activación plaquetaria se considera la piedra angular de la fisiopatología del SCA, existen multitud de mecanismos inflamatorios, oxidativos y proapoptóticos implicados en dicho proceso, en los cuales la administración intensiva de insulina puede jugar un papel determinante. En esta línea, dos recientes publicaciones han aportado otras alternativas fisiopatológicas sobre el beneficio de una corrección precoz de la hiperglucemia en pacientes con un SCA. Marfella y cols. mostraron que el control estricto de la glucemia en pacientes con un primer infarto de miocardio que requirieron cirugía de revascularización coronaria se traduce en una reducción del estado inflamatorio, estrés oxidativo y del remodelado post-infarto, en comparación con un control convencional¹¹⁶. Por otro lado, Worthley y cols. objetivaron una mejor respuesta de las plaquetas al óxido nítrico junto a una disminución de la generación de iones superóxido tras la infusión durante 12 horas de insulina endovenosa en pacientes con SCA e hiperglucemia¹¹⁵. Por tanto, son múltiples los mecanismos por los que un control estricto de la glucemia con un tratamiento intensivo y precoz con insulina puede beneficiar a los pacientes con un SCA.

Resultados a las 24 horas de la aleatorización

A diferencia de los hallazgos obtenidos al alta hospitalaria, a las 24 horas de la aleatorización no todos los test de función plaquetaria mostraron una reducción significativa de la reactividad plaquetaria. Siguiendo las recomendaciones que se recogen en las actuales guías de práctica clínica⁴³⁻⁴⁶, los pacientes del estudio recibieron tratamiento inicial con fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa en una alta proporción (>50%), lo cual se traduce en una inhibición de la función plaquetaria inicial lo suficientemente importante como para no detectar diferencias en el objetivo primario del estudio, la agregación máxima inducida tras estímulo con ADP 20μM. De hecho, al utilizar agonistas más potentes para analizar la agregación plaquetaria como TRAP 25μM, o un test con mayor sensibilidad como la activación de GP IIb/IIIa o la expresión de P-selectina, sí se encontró una reducción significativa en la reactividad plaquetaria con la pauta de tratamiento intensivo. Estos datos son concordantes con los encontrados al analizar el subgrupo de pacientes no tratados con inhibidores de la GP IIb/IIIa, en los que la evaluación de la reactividad plaquetaria a las 24 horas de la aleatorización mostró una disminución estadísticamente significativa tras el régimen intensivo con insulina en comparación con una pauta convencional para todos los test de reactividad plaquetaria utilizados, de forma similar a los hallazgos encontrados al alta hospitalaria.

Tratamiento intensivo con insulina y diabetes mellitus

Existen numerosas evidencias en la literatura que sugieren que los pacientes con DM presentan un incremento en la reactividad plaquetaria^{97, 123-125}. Así, las plaquetas de los pacientes con DM muestran una mayor expresión de moléculas de adhesión en su superficie, una mayor producción de TXA₂ y una peor respuesta a los efectos antiagregantes del óxido nítrico^{92, 115}. La glucosilación no enzimática de proteínas y la acumulación de sorbitol también se han implicado en los mecanismos de disfunción plaquetaria en pacientes con hiperglucemia crónica¹²⁶. Además, el aumento agudo de los niveles de glucemia también se ha asociado a incrementos de la activación plaquetaria mediada por colágeno (a través de una sobreproducción del ión superóxido mitocondrial), de la expresión de P-selectina inducida por ADP y de los niveles de fibrinógeno mediados por TRAP^{127, 128}. A todo esto hay que añadir como las plaquetas de los pacientes con antecedentes de DM y enfermedad coronaria estable en tratamiento con aspirina y clopidogrel presentan una peor reactividad plaquetaria que aquellos pacientes no diabéticos⁹⁷. Esta diferencia es mucho mayor en aquellos pacientes con una DM insulino-dependiente, reforzando la hipótesis de que la administración de insulina puede tener un papel fundamental en los mecanismos fisiopatológicos que reducen la activación plaquetaria^{97, 101}.

Por todo lo dicho anteriormente, no es de extrañar que un incremento en la reactividad plaquetaria en pacientes con DM conlleve un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares a largo plazo. Angiolillo y cols. demostraron que los pacientes con antecedentes de DM y enfermedad coronaria estable en tratamiento con aspirina y clopidogrel que presentaban hiperreactividad plaquetaria (definida como el cuartil más elevado para la agregación máxima tras estímulo con ADP 20μM) se relacionaban con un

riesgo hasta 3 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares a los 2 años, en comparación con aquellos mismos pacientes sin hiperreactividad plaquetaria (tres cuarteles inferiores)⁹⁸. Teniendo esto en mente, cualquier intervención que apunte a una reducción de la reactividad plaquetaria o que mejore el efecto de los fármacos antiagregantes, debería ser particularmente beneficiosa para los pacientes con DM. En este sentido, a pesar de las limitaciones en cuanto al pequeño tamaño muestral y a la baja potencia estadística que tienen los datos del subgrupo de pacientes con DM de nuestro estudio, se puede objetivar como el beneficio potencial de un tratamiento intensivo y precoz con insulina es algo mayor en aquellos pacientes previamente diagnosticados de DM, o que presentaban un pobre control de su estatus glucémico previo, definido por los valores elevados de HbA1c. La reciente aparición de nuevos fármacos antiagregantes como prasugrel o ticagrelor, con mayor potencia y menor variabilidad en la respuesta interindividual especialmente en pacientes con DM, es de esperar que consiga disminuir la tasa de eventos cardiovasculares, como se ha visto recientemente en grandes ensayos clínicos^{49, 129}.

Papel del tratamiento intensivo con insulina en la reducción de eventos clínicos

A pesar de que los niveles elevados de glucemia se hayan postulado como uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con un SCA, el beneficio potencial de un control intensivo de la hiperglucemia en este escenario se encuentra todavía en entredicho, obteniéndose resultados contradictorios en los estudios realizados hasta el momento¹⁰⁶⁻¹¹³. Especial comentario merecen los estudios del grupo DIGAMI (del inglés “*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*”), por incluir únicamente pacientes con SCA y utilizar un tratamiento intensivo con insulina para controlar la glucemia similar al de nuestro protocolo^{111, 112}. El estudio DIGAMI-1 demostró

como un control estricto de la glucemia redujo la mortalidad a un año en pacientes con un infarto de miocardio, con respecto a un tratamiento convencional¹¹¹. En este estudio se incluyó la administración de insulina subcutánea durante los 3 meses siguientes al alta hospitalaria, discutiéndose si el efecto beneficioso encontrado en la mortalidad fue o no el resultado de la terapia durante el ingreso o durante el tratamiento ambulatorio. El estudio DIGAMI-2 fue diseñado precisamente para dar respuesta a esta pregunta, pero desafortunadamente no logró encontrar diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo entre ambos regímenes de tratamiento con insulina¹¹². Es importante destacar que las diferencias en los niveles de glucemia alcanzados con el tratamiento intensivo y el convencional fueron mayores en el estudio DIGAMI-1 (38mg/dL) que en el DIGAMI-2 (16mg/dL). Esta diferencia en la “agresividad” del tratamiento podría contribuir a explicar la inconsistencia de estos resultados. En nuestro estudio, se obtuvo una diferencia en los niveles de glucemia entre ambos protocolos similares a las del estudio DIGAMI-1 (42mg/dL a las 24h de la aleatorización y 38mg/dL al alta hospitalaria), y la reducción encontrada en la reactividad plaquetaria junto a este descenso en los niveles de glucemia podría sugerir una explicación fisiopatológica para el beneficio clínico encontrado en el DIGAMI-1. Nuestro estudio no fue capaz de encontrar diferencias en la tasa de eventos clínicos entre ambas pautas de tratamiento insulínico. No obstante, el hecho de que no estuviera diseñado para este objetivo hace que tanto el tamaño muestral como la potencia del estudio fueran insuficientes como para poder detectar diferencias clínicas, en caso de existir.

Seguridad y viabilidad de un protocolo para el control estricto de la glucemia

Uno de los puntos más controvertidos acerca de la utilización de un protocolo para el tratamiento intensivo con insulina en pacientes con hiperglucemia ingresados con un SCA es la viabilidad y seguridad de su implementación. Este hecho viene determinado por la dificultad por parte del personal de una UCIC de aplicar las correcciones adecuadas a las infusiones endovenosas, lo que muchas veces conlleva un número elevado de episodios de hipoglucemias, así como una gran variación de las glucemias horarias, lo cual dificulta conseguir unos niveles de glucemia estables y dentro del rango objetivo. De hecho, existe gran controversia acerca de si algunos de los estudios recientes que han evaluado protocolos de infusión endovenosa de insulina hayan podido fracasar por el elevado número de efectos adversos, el más frecuente la hipoglucemia severa^{110, 130}. Con nuestro protocolo, resultado de una versión modificada del protocolo del estudio DIGAMI¹¹¹, y validado por el Servicio de Endocrinología de nuestro centro (anexo 2), se alcanzó el objetivo de un rango de normoglucemia (80-120mg/dL) de forma precoz y lo que es más importante, de forma mantenida con respecto a la pauta convencional. En concordancia con el resto de ensayos clínicos, los episodios de hipoglucemia en este estudio fueron más frecuentes con la pauta intensiva; no obstante, la incidencia de episodios de hipoglucemia severa (definidos como una glucemia <40mg/dL) fue muy escasa, sin llegar a ser significativamente mayor que en los pacientes tratados con una pauta convencional, ni tampoco asociarse a trastornos o secuelas neurológicas que pusieran de manera inmediata en peligro la vida del paciente.

Control estricto de la glucemia, administración de insulina y reactividad plaquetaria

A pesar de que el tratamiento intensivo y precoz con insulina conlleva una reducción de la reactividad plaquetaria y, en algunos estudios, una menor mortalidad cardiovascular, se desconoce si tales hallazgos están relacionados con una normalización de las cifras de glucemia, con la administración “per se” de insulina, o con ambos. Existen trabajos previos que han demostrado que la insulina es capaz de disminuir la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la movilización de calcio inducida por ADP ó trombina, así como la reducción de la interacción colágeno-plaqueta^{101, 131}. Kosiborod y cols., en un análisis retrospectivo de 7820 pacientes con hiperglucemia que ingresaron por un SCA, observaron que una reducción de la glucemia tras el ingreso se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria, tras ajustar por potenciales factores de confusión¹³². Interesantemente, este beneficio se observó tanto en los pacientes que recibían o no recibían insulina, sugiriendo que la administración de insulina no se asociaba de manera independiente con el beneficio clínico hallado. En concordancia con estos datos, Van den Berghe y cols. encontraron en 1548 pacientes admitidos en una UCIC que los beneficios de la normoglucemia se asocian a la disminución de los niveles de glucemia, más que a la infusión de insulina¹³³. En nuestro estudio no se objetivó una correlación entre los niveles de glucemia y el porcentaje de agregación plaquetaria máxima con los test evaluados. Respecto a los niveles de insulina y reactividad plaquetaria, sólo la agregación máxima con ADP 20µM presentó una débil correlación negativa con respecto a los niveles de insulina. No obstante, hay que interpretar estos hallazgos con cautela, pues nuestro estudio no fue diseñado específicamente para esto. Además, hay que tener en cuenta la gran variabilidad en el tratamiento antiagregante que presentaron los pacientes de nuestro estudio, por lo que

para evitar sesgos en los resultados se decidió estudiar la muestra de pacientes más homogénea (48 pacientes al alta hospitalaria en tratamiento con aspirina 100mg y clopidogrel 75mg diarios), lo que limitó la potencia del estudio. Por tanto, la contribución de la normoglucemia o de la hiperinsulinización al beneficio clínico en pacientes con hiperglucemia que ingresan con un SCA se encuentra todavía sin aclarar, por lo que se necesitarán estudios futuros diseñados específicamente para responder a esta pregunta.

7. LIMITACIONES

El presente estudio no fue diseñado para discernir si el efecto encontrado sobre la reactividad plaquetaria se atribuye a la normalización de la glucemia, a la administración “per se” de insulina, o a ambos. La utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa en más de la mitad de los pacientes, acorde a las actuales recomendaciones^{43, 44, 45, 46}, limita la posibilidad de encontrar diferencias, si las hay, en el conjunto de individuos, a las 24h de la aleatorización. El estudio, además, carece de tamaño muestral y potencia suficiente como para detectar diferencias en algunos de los test plaquetarios utilizados en los subgrupos de pacientes con antecedente de DM o mal control diabético previo y, sobre todo, para encontrar diferencias, si las hay, en la incidencia de eventos adversos, particularmente en el número de hipoglucemias severas. Finalmente, el presente estudio no fue diseñado para evaluar más a largo plazo el efecto del tratamiento intensivo y precoz con insulina sobre la reactividad plaquetaria en comparación con un manejo convencional.

8. CONCLUSIONES

1. El control estricto de los niveles de glucemia mediante un tratamiento intensivo con insulina de forma precoz en pacientes con hiperglucemia ingresados por un síndrome coronario agudo disminuye la reactividad plaquetaria valorada al alta hospitalaria en comparación con los pacientes manejados con tratamiento convencional.
2. Esta reducción de la reactividad plaquetaria se observa también a las 24 horas de iniciar el tratamiento intensivo con insulina en los pacientes que no están tratados con fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.
3. El efecto del tratamiento intensivo con insulina sobre la reactividad plaquetaria en pacientes con un síndrome coronario agudo e hiperglucemia al ingreso es más marcado en aquellos ya diagnosticados de diabetes mellitus y en los que presentan un peor control glucémico previo.
4. La aplicación de un protocolo para el control estricto de la glucemia con insulina intravenosa en pacientes con hiperglucemia que ingresan con un síndrome coronario agudo no disminuyó de forma significativa el porcentaje de eventos cardiovasculares en comparación con un régimen convencional. Este hecho puede ser explicado por el pequeño tamaño muestral y la escasa potencia del estudio para este análisis.
5. La implementación de un protocolo intensivo para el manejo de la hiperglucemia con insulina intravenosa en pacientes con un síndrome coronario agudo es seguro con una incidencia muy escasa de hipoglucemias severas o clínicamente relevantes.
6. Los resultados de este estudio nos ayudan en parte a explicar los mecanismos subyacentes al beneficio clínico del control estricto de la hiperglucemia en pacientes que ingresan por un síndrome coronario agudo.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2009 [acceso 17 de diciembre de 2009]. Defunciones según la Causa de Muerte durante el año 2007 en España. Disponible en <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2007/10/&file=01000.px&type=pcaxis&L=0>.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-1504.
3. World Health Organization [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2008 [acceso 17 de diciembre de 2009]. The Global Burden of Disease: 2004 update. Disponible en http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
5. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1512-1531.
6. Libby, P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. En Braunwald E, director. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 925.
7. Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer

- SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-2478.
8. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750-754.
 9. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(5):421-430.
 10. Xu G, Watanabe T, Iso Y, Koba S, Sakai T, Nagashima M, Arita S, Hongo S, Ota H, Kobayashi Y, Miyazaki A, Hirano T. Preventive effects of heregulin-beta1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Circ Res*. 2009;105(5):500-510.
 11. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet*. 1996;347(8997):305-307.
 12. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):812-819.
 13. Chabrier PE. Growth factors and vascular wall. *Int Angiol*. 1996;15(2):100-103.
 14. Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, Maguire JJ, Davenport AP, Goddard M, Bennett MR. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration. *Circ Res*. 2008;102(12):1529-1538.
 15. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*. 2003;59(4):812-823.
 16. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and

- atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90(3):251-262.
17. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):722-730.
18. Macaulay IC, Carr P, Gusnanto A, Ouwehand WH, Fitzgerald D, Watkins NA. Platelet genomics and proteomics in human health and disease. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3370-3377.
19. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, Wang Y, Chen Z, Croce K, Sakuma M, Shi C, Zago AC, Garasic J, Damokosh AI, Dowie TL, Poisson L, Lillie J, Libby P, Ridker PM, Simon DI. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(19):2278-2284.
20. Watson SP, Bahou WF, Fitzgerald D, Ouwehand W, Rao AK, Leavitt AD. Mapping the platelet proteome: a report of the ISTH Platelet Physiology Subcommittee. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):2098-2101.
21. Weyrich AS, Lindemann S, Zimmerman GA. The evolving role of platelets in inflammation. *J Thromb Haemost*. 2003;1(9):1897-1905.
22. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermylen J, Wallentin L. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(10):963-980.
23. Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J*. 2008;156(2 Suppl):S10-15.
24. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-2494.

25. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3378-3384.
26. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczek RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature.* 1998;391(6667):591-594.
27. Italiano JE, Jr., Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost.* 2003;1(6):1174-1182.
28. Yu G, Rux AH, Ma P, Bdeir K, Sachais BS. Endothelial expression of E-selectin is induced by the platelet-specific chemokine platelet factor 4 through LRP in an NF-kappaB-dependent manner. *Blood.* 2005;105(9):3545-3551.
29. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2004;351(7):683-694.
30. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8(11):1227-1234.
31. Bennett JS, Berger BW, Billings PC. The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:200-205.
32. Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, Heel KA, Street A, Harper IS, Lanza F, Jackson SP. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest.* 2000;105(6):783-791.
33. Schwertz H, Tolley ND, Foulks JM, Denis MM, Risenmay BW, Buerke M, Tilley RE, Rondina MT, Harris EM, Kraiss LW, Mackman N, Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J Exp Med.* 2006;203(11):2433-2440.
34. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res.* 2007;100(9):1261-1275.

35. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-949.
36. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, Fitzgerald DJ. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1258-1263.
37. Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):305-315.
38. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299-310.
39. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349(9050):462-466.
40. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002;105(7):886-892.
41. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372(9638):570-584.
42. Beliakin SA, Igonin VA, Shames AB, Proskurin VM. [Acute coronary syndrome: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Voen Med Zh*. 2009;330(3):24-29, 96.
43. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation

myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304.

44. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
45. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-2945.
46. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey

- SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE, Jr., Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120(22):2271-2306.
- 47.** Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;334(8):481-487.
- 48.** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
- 49.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.
- 50.** Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS,

- Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1374-1382.
51. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-2230.
 52. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-464.
 53. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-2733.
 54. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2203-2216.
 55. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham

- I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
- 56.** Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
- 57.** Ministerio de Sanidad y Consumo [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [acceso el 18 de Octubre de 2009]. Rojo G. Estudio epidemiológico de la Diabetes en España (di@bet.es). Disponible en <http://www.msc.es/organización/sns/planCalidadSNS/boletinAgencia/boletin7/diabetes.pdf>.
- 58.** Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124(1 Pt 2):90-96.
- 59.** Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- 60.** Pecoraro RE, Chen MS, Porte D, Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care*. 1982;5(6):592-599.
- 61.** Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1144-1152.
- 62.** Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(2):351-357.

- 63.** Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J, Paavonen K, Koitka A, Calkin AC, Barit D, Coughlan MT, Drew BG, Lancaster GI, Thomas M, Forbes JM, Nawroth PP, Bierhaus A, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(9):2461-2469.
- 64.** Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):599-622.
- 65.** Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JI, Zangeneh F. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
- 66.** Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2140-2157.
- 67.** Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357(1):28-38.
- 68.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
- 69.** Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu SE, Zhang Q, Foody JM.

- Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):910-916.
- 70.** Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):585-591.
- 71.** Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1588-1593.
- 72.** Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000;102(9):1014-1019.
- 73.** Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-778.
- 74.** Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22(11):1827-1831.
- 75.** Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(10):1748-1754.

- 76.** Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjornsdottir S, Karlsson T, Perers E, Sjoland H, Hartford M. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;116(3):315-320.
- 77.** Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008;117(12):1610-1619.
- 78.** Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, Distefano S, Magnanini G, Muratori L, Rossi G, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1989;64(14):885-888.
- 79.** Fergus TS, Fazel R, Fang J, Chetcuti S, Smith DE, Kline-Rogers E, Munir K, Eagle KA, Mukherjee D. Presentation, management, and outcomes of diabetic patients compared to non-diabetic patients admitted for acute coronary syndromes. *Heart.* 2004;90(9):1051-1052.
- 80.** Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111(23):3078-3086.
- 81.** Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation.* 2005;111(6):754-760.
- 82.** Vivas D, Garcia-Rubira JC, Gonzalez-Ferrer JJ, Nunez-Gil I, del Prado N, Fernandez-

- Ortiz A, Macaya C. Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):458-464.
- 83.** Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes.* 2002;51(4):1076-1082.
- 84.** Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia.* 2000;43(5):571-575.
- 85.** Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1983;2(8347):419-422.
- 86.** Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2002;112(4):305-311.
- 87.** Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27(2):553-591.
- 88.** Li D, Zhao L, Liu M, Du X, Ding W, Zhang J, Mehta JL. Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;137(6):1145-1152.
- 89.** Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase

- concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):51-57.
90. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation.* 2005;112(2):179-184.
 91. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattoni G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation.* 1997;96(1):69-75.
 92. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1282-1291.
 93. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990;322(25):1769-1774.
 94. Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, Lalli C, Ciabattoni G, Davi G, Bolli GB. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1013-1020.
 95. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, Alberta MM, Calafiore A, Pellegrini G, Vitacolonna E, Capani F, Consoli A. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(8):1378-1382.
 96. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA,

- Bass TA, Macaya C. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-2435.
- 97.** Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Bass TA, Macaya C, Fernandez-Ortiz A. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):298-304.
- 98.** Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, Hernandez-Antolin R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Guzman LA, Bass TA, Macaya C, Fernandez-Ortiz A. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1541-1547.
- 99.** Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115(6):708-716.
- 100.** Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl):S14-20.
- 101.** Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, Kroner C, Akkerman JW. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3254-3264.
- 102.** Goyal A, Nerenberg K, Gerstein HC, Umpierrez G, Wilson PW. Insulin therapy in

- acute coronary syndromes: an appraisal of completed and ongoing randomised trials with important clinical end points. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):276-284.
- 103.** Sodi-Pallares D, De Micheli A, Medrano G, Fishleder B, Bisteni A, Friedland C, Testelli M. Effect of glucose-insulin-potassium solutions on the electrocardiogram in acute and chronic coronary insufficiency. *Mal Cardiovasc*. 1962;3:41-79.
 - 104.** Van der Horst IC, Zijlstra F, van 't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gans RO, Bilo HJ. Glucose-insulin-potassium infusion inpatients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):784-791.
 - 105.** Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):437-446.
 - 106.** Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-1367.
 - 107.** Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-461.
 - 108.** Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson

- C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-139.
- 109.** Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-944.
- 110.** Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297.
- 111.** Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):57-65.
- 112.** Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-661.
- 113.** Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29(4):765-770.
- 114.** Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, Mesotten D. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3163-

3170.

115. Worthley MI, Holmes AS, Willoughby SR, Kucia AM, Heresztyn T, Stewart S, Chirkov YY, Zeitz CJ, Horowitz JD. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):304-310.
116. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, Ferraraccio F, Rizzo MR, Siniscalchi M, Musacchio E, D'Amico M, Rossi F, Paolisso G. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1425-1436.
117. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract.* 2004;10(2):307-312.
118. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-147.
119. TIMI Study Group. Definitions used in TIMI-trials. <http://www.timi.org>. Accessed August 1, 2009.
120. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care.* 2009;32(4):531-540.
121. Marin F, Gonzalez-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldan V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(12):1041-1057.
122. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and

- future directions. *Thromb Haemost.* 2009;102(1):7-14.
- 123.** Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2181-2188.
- 124.** Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J.* 2009;158(5):784 e781-786.
- 125.** Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res.* 2004;113(2):101-113.
- 126.** Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1476-1485.
- 127.** Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Brownlee M. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes.* 2001;50(6):1491-1494.
- 128.** Sudic D, Razmara M, Forslund M, Ji Q, Hjemdahl P, Li N. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol.* 2006;133(3):315-322.
- 129.** Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction

38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-1636.
- 130.** Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(15):1556-1564.
- 131.** Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A, Rissanen A, Vehkavaara S, Syrjala M, Lassila R. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):167-172.
- 132.** Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Masoudi FA, Goyal A, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Spertus JA. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):438-446.
- 133.** Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31(2):359-366.

10. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

EFFECTO DE LA INSULINIZACIÓN INTENSIVA PRECOZ SOBRE LA REACTIVIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES HIPERGLUCEMICOS CON UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

INVESTIGADORES: Dr. Vivas, Dr. Fernández –Ortiz.

CENTRO: Unidad Coronaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

Ha ingresado usted en la Unidad Coronaria por presentar un “ataque” al corazón causado en su mayoría por una trombosis coronaria. Se sabe por estudios previos que las cifras elevadas de glucemia puede aumentar el riesgo de trombosis, por lo que es muy importante controlar y normalizar cuanto antes la glucemia. Esto se puede hacer de dos maneras: mediante perfusión de una solución de insulina endovenosa o mediante inyecciones subcutáneas. El control se realizará mediante glucemias capilares, lo que implicará múltiples “pinchazos” en el dedo.

¿QUÉ BENEFICIOS TIENE ESTE ESTUDIO?

El objetivo del presente proyecto es valorar el efecto que el control estricto e intensivo de los niveles de glucosa en sangre tiene sobre las plaquetas durante su hospitalización y a más largo plazo (3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento).

Para ello se procederá a la extracción de una muestra sanguínea por el método habitual antes del inicio del tratamiento con insulina, a las 24 horas, 48 horas, al alta hospitalaria y en las visitas de seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.

¿QUÉ RIESGOS CONLLEVA?

Entre las posibles complicaciones del estudio, y debido al objetivo de mantener en un rango óptimo los niveles de glucemia, pueden suceder episodios de hipoglucemia, normalmente sin repercusión clínica. No es previsible ningún riesgo para su salud por la extracción de sangre que se solicita.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida será confidencial y en ningún caso se harán públicos el nombre y apellidos de los pacientes, según está establecido por la ley de confidencialidad y protección de datos.

Yo,

..... (nombre y apellidos de paciente).

He leído la información adjunta.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He leído suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

(nombre y apellidos del investigador responsable)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha y Firma del paciente:

Fecha y Firma del investigador informante:

En Madrid a

de

de 200_.

ANEXO 2: PAUTA INTENSIVA

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO: GLUCEMIA 80-120MG/DL

1. BMtest AL INGRESO

- Si Glucemia >160 o DM conocida con glucemia >121 iniciar perfusión insulina.
- Si Glucemia 121-160 repetir en 1 hora, y si >121 iniciar perfusión insulina.

2. PERFUSIÓN INSULINA: Insulina cristalina 50 U en 500 cc de suero salino (1U = 10 ml).

- Si DM conocida y BMtest >121 comenzar a 20 ml/h más corrección según BMtest (ver tabla).
- Si no DM conocida y glucemia >160 comenzar 10 ml/h más corrección según BMtest (ver tabla).
- Si no DM conocida y glucemia 121-160 repetir en 1 h, si >121 comenzar a 10 ml/h más corrección.

3. PAUTA DE CORRECCION DE LA PERFUSION SEGÚN BMtest

BMtest	(50U de Insulina rápida en 500 cc de s.s)
< 60	SUSPENDER LA PERFUSION, Glucosa 10% 100 cc a pasar lento. Repetir BMTest en 15 min y, si > 80, suspender perfusión de glucosa. 15 minutos después volver a repetir BMTest y, si > 80 también, reanudar la infusión de insulina a la mitad de la dosis previa a pararla y continuar con protocolo.
60-80	Reducir la infusión 5 ml/h
81-120	Mantener. Si desciende en 3 determinaciones consecutivas, reducir 5ml/h
121-200	Aumentar 5 ml/h
201-250	Aumentar 10 ml/h
251-350	Aumentar 15 ml/h
>350	Aumentar 20 ml/h, cuerpos cetónicos, gasometría venosa.

- SI BMTEST BAJA <100mg/dl EN 1 HORA NO SUBIR PERFUSIÓN: INCLUSO DISMINUIRLA 5-10ml/hr.
- SI BMTEST VA DESCENDIENDO A PESAR DE QUE EN LA PAUTA TOQUE AUMENTAR AUN MUCHO MAS LA PERFUSIÓN, NO AUMENTAR E IR CALCULANDO SEGÚN BMTEST SIGUIENTES (P.EJ.: SI BMTEST 350: PERFUSIÓN A 30ml/hr, SI SIGUIENTE BMTEST 250, EN TEORIA TOCARIA SUBIR 15ml/hr, POR LO QUE SEGÚN LO EXPLICADO SOLO HABRIA QUE MANTENER LA INFUSIÓN EN VEZ DE SUBIRLA)

4. CONTROLES BMtest:

- Mientras el BMtest esté fuera del rango 80-120, BMtest cada hora.
- Cuando 2 controles consecutivos estén entre 80-120, BMtest cada 2 horas.
- Seguir distanciando si 2 controles consecutivos siguen en rango.

5. DIETA:

Los pacientes estables pueden comer, y se **AÑADEN BOLOS DE INSULINA CRISTALINA SC 4 U ANTES DE LAS COMIDAS**, o 8 U en pacientes diabéticos insulindpendientes conocidos. (DIETA HIPOGRASA PARA DM DE 1750 CAL).

6. SUEROTERAPIA:

- Recomendado ss 500 cc /12 h + reposición de K (si K<3.5: 40 mEq cada 12 h en los sueros, si K 3.5-4.5: 30 mEq cada 12 h en los sueros o vía oral, y si K>4.5: no reponer).
- Si se requiere DIETA ABSOLUTA: añadir glucosa 10% 1500 cc/24 h.

7. VARIACIONES:

- Mayor necesidad insulina (corticoterapia, cirugía, infecciones, necesidad previa de >1 u/k/día): empezar a 30ml/h.
- Necesidad de volumen: Glucosa al 5% 3000 cc/día.
- Sobrecarga de volumen, concentrar insulina: 50 U en 250 cc (1U=5 ml) o en 100 cc (1U=2ml) y ajustar la dosis inicial (10 o 5 ml/h vs 4 o 2 ml/h) y correcciones según estas concentraciones.

BMtest	(50U de Insulina rápida en 100 cc de s.s)
< 60	SUSPENDER LA PERFUSION, Glucosa 10% 200 cc y repetir BMtest. Reanudar infusión a la mitad de la infusión previa cuando BMtest >80
60-80	Reducir la infusión 1 ml/h
81-120	Mantener. Si desciende en 3 determinaciones consecutivas, reducir 1 ml/h
121-200	Aumentar 1 ml/h
201-250	Aumentar 2 ml/h
251-350	Aumentar 3 ml/h
>350	Aumentar 4 ml/h, cuerpos cetónicos, gasometría venosa.

8. PASO A INSULINA SUBCUTANEA:

Se hará a las 9:00 h del 2ª día (aproximadamente a las 24h del ingreso) utilizando insulina LANTUS más insulina cristalina antes de las comidas.

- **INSULINA LANTUS:** se administra un número de Unidades similar a la cantidad de Insulina en perfusión utilizada en las 24h previas, en una sola dosis a las 09:00 h. **Dos horas después se suspende la perfusión (11:00h).**

- **INSULINA PRANDIAL:** se administra **INSULINA CRISTALINA** antes de **Desayuno, Comida y Cena**

- 8 UI si está diagnosticado de diabetes.
- 4 UI si no era diabético conocido.
- Además insulina de rescate si fuera necesario según BMtest

Menos de 200 mg%	200-250 mg%	251-300 mg%	Más de 300 mg%
Misma dosis	Añadir 2 UI	Añadir 4 UI	Añadir 6 UI

9. CONTROLES BMtest:

- Antes de desayuno, comida, merienda, cena, 23.00 h (y a las 4:00 h si es preciso).
- Se añade la dosis de rescate según la tabla anterior.
- Se calcula la corrección para las dosis del día siguiente.

10. AL SALIR A PLANTA, INTERCONSULTA A ENDOCRINOLOGÍA.

11. AL ALTA HOSPITALARIA DERIVAR A CONSULTAS DE SEGUIMIENTO POR ENDOCRINOLOGÍA.

ANEXO 3: PAUTA CONVENCIONAL

PAUTA B (TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON INSULINA DE RESCATE)

PRIMERAS 24 h	24 - 48 h → ALTA A PLANTA
glucemia objetivo ≤180 mg/dL	
No diabético conocido	
1- CONTROLES	
BM Test cada 4 h o antes de De, Co , Me y Ce	
2- PAUTA: Insulina cristalina sc según BM test	
Glucemia 180-250: 4 UI insulina cristalina (IC)	
Glucemia 250-350: 6 UI Insulina cristalina (IC)	
Glucemia >350: 8 UI Insulina cristalina (IC)	
DIABÉTICO conocido	
1- CONTROLES:	
BM Test cada 4 h o antes de De, Co , Me y Ce	
2- PAUTA: dos opciones	
• Administrar su Insulina habitual, más la pauta de corrección según BM test preprandial: 180-250: 4 UI IC; 250-350: 6 UI IC; >350: 8 UI IC.	
• Administrar 0.2 u/k de Insulina NPH repartidas en 2 dosis a las 8 h y a las 20 h, más la pauta de corrección preprandial: 180-250: 4 UI IC; 250-350: 6 UI IC; >350: 8 UI IC.	Corregir la dosis de NPH nocturna: si glucemia De>180, aumentar 2 UI IC.

- AL SALIR A PLANTA, INTERCONSULTA A ENDOCRINOLOGÍA
(!!!RELLENAR HOJA DE INTERCONSULTA ROSA POR FAVOR!!!)
- AL ALTA CONSULTA DE SEGUIMIENTO POR ENDOCRINOLOGÍA.